

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 634

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Louis HERRENSCHMIDT

Né le 20 Juillet 1908, à BELLEVUE (Seine-et-Oise)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

L'HISTAMINE ET LA TYRAMINE AU COURS DES PNEUMOPATHIES TUBERCULEUSES ET NON TUBERCULEUSES

TRAVAIL

DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE
(PROFESSEUR M. LOEPER)

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Louis HERRENSCHMIDT

Né le 20 Juillet 1908, à BELLEVUE (Seine-et-Oise)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

L'HISTAMINE ET LA TYRAMINE
AU COURS DES
PNEUMOPATHIES TUBERCULEUSES
ET NON TUBERCULEUSES

TRAVAIL

DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE
(PROFESSEUR M. LOEPER)

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1938

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 CHEVASSU.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALHAZARD.
 LAIGNEL-
 LAVASTINE.

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE.
 CLERC.
 LEREBoulLET.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 BEZANÇON.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 CROUZON.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.

R. UNIV.
 BIBLIOTHEEK
 LEIDEN

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Henri. Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FUNCK-
 BRENTANO ... Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{lle} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT- DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.

MM.	
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
FRULE	
CHARROL	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY- RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Le Docteur Ernest HERRENSCHMIDT

Médecin des Hospices civils de Strasbourg

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Le Docteur André HERRENSCHMIDT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Chef de Laboratoire à la Faculté

A MA MERE

A MON ONCLE

Le Docteur Henri HERRENSCHMIDT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A LA MEMOIRE

DU DOCTEUR HENRI DUCLAUX

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Maurice LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur M. BRULE

Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Tenon

Monsieur le Docteur Jean TROISIER

Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Laënnec

Monsieur le Docteur M. DUVOIR

Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Monsieur le Docteur P.-F. ARMAND-DELILLE

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Monsieur le Docteur Etienne BERNARD

Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin de l'Hospice de la Salpêtrière

Monsieur le Docteur PARAF

Médecin de l'Hospice de Bicêtre

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

Monsieur le Professeur WIDAL (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur HARTMANN

Monsieur le Professeur LEMIERRE

Externat

Monsieur le Professeur CUNEO

Monsieur le Professeur Agrégé AUBERTIN

Monsieur le Professeur Agrégé BRULE

Monsieur le Professeur BEZANÇON

Monsieur le Docteur PAISSEAU

Monsieur le Professeur LOEPER

Monsieur le Docteur BASCH

Internat

Monsieur le Docteur DEVRAIGNE

Monsieur le Docteur PARAF

Monsieur le Docteur ARMAND-DELILLE

Monsieur le Professeur Agrégé E. BERNARD

Monsieur le Professeur Agrégé TROISIER

Monsieur le Professeur Agrégé DUVOIR

Monsieur le Professeur Agrégé BRULE.

Monsieur le Professeur LOEPER

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur Maurice BARIETY

Professeur Agrégé à la Faculté

Monsieur le Docteur André LEMAIRE

Professeur Agrégé à la Faculté

Monsieur le Docteur Antoine LAPORTE

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur Jacques DECOURT

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur Sylvain BLONDIN

Chirurgien des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs

POLLET, HILLEMAND

Médecins des Hôpitaux

A MES MAITRES ET AMIS

Messieurs les Docteurs

ALBEAUX-FERNET, DUFOUR, BENAERTS

A MES AMIS

STERNE, DELAMARE, DE FONT-REaulx

En tête de cette étude, il m'est agréable de pouvoir exprimer ma gratitude envers ceux sans qui elle n'aurait pu exister.

M. le Professeur Loeper nous a enseigné, lors de notre court passage dans son service, la spécificité chimique en séméiologie. Il nous a montré ce que cette doctrine a de fécond et fait entrevoir ses immenses possibilités. Il a bien voulu nous confier le soin de grouper les éléments de ce travail ; nous l'en remercions bien vivement.

M. le Professeur Agrégé Lemaire, malgré les charges d'un service hospitalier qui l'accaparait trop à notre gré, trouvait encore le temps de nous donner au lit du malade, l'enseignement lumineux qui est sa marque personnelle.

M. le Docteur Perrault nous a, dès le début, conseillé, encouragé, guidé. Dans ce qu'elle peut avoir de bon cette œuvre est sienne.

M. le Docteur Lesure et M. Thomas, collaborateurs de longue date du Professeur Loeper ont longuement mis au point la technique de dosage colorimétrique au moyen de laquelle ont été recherchées histamine et tyramine. Avec une inaltérable patience, ils ont mul-

tiplié ces dosages. Nous nous appuyons entièrement sur les chiffres qu'ils ont obtenus.

Nos remerciements vont enfin à M. le Docteur Jacob et à M. le Docteur Decourt. Ils nous ont ouvert les portes de leurs services de St-Antoine et de Lariboisière, et confié quelques-uns de leurs malades. Nous garderons le souvenir de l'accueil le plus aimable et de l'enseignement le plus pertinent.

INTRODUCTION

Depuis sa découverte en 1909, l'histamine a suscité de nombreux travaux ; ils ont été de deux ordres : d'une part on s'est efforcé de déterminer sa formation dans l'organisme et c'est aux travaux de Ackermann, de Berthelot et Dominique Bertrand qu'on doit la preuve qu'elle provient de la décarboxylation de l'histidine et que cette décarboxylation peut être dans certaines conditions le fait de bactéries communément rencontrées dans l'intestin de l'homme ou les plaies infectées.

Les travaux physiologiques d'autre part, activement poussés et particulièrement par Dale et Laidlaw, ont permis de préciser petit à petit ses propriétés biologiques et tout récemment, de la considérer comme un transmetteur chimique important, responsable d'une série de manifestations cliniques analogues à celles que produit l'excitation du parasympathique.

L'étude de la tyramine a été poursuivie parallèlement et a passé sensiblement par les mêmes stades. On a fait la preuve de son origine : décarboxylation de la tyrosine ; on a étudié ses effets physiologiques qui permettent de la classer dans le groupe des adrénalines.

La recherche de ces deux bases aminées dans le sang et dans les humeurs de l'organisme, l'étude de leurs variations physiologiques ou pathologiques, sont beaucoup plus récentes. Il a fallu attendre la mise au point patiente et minutieuse de procédés d'investigation chimique basés pour la plupart sur des méthodes colorimétriques et d'un procédé biologique de dosage basé sur l'action de ces substances sur la fibre lisse.

Ce fut l'œuvre de M. Loeper et de ses collaborateurs, de Schwartz et de Riegert, de Ungar en France; de Hanke et Kœssler, Heinsen et Wolf, Müller, de Barsoum et Gaddum à l'étranger.

Nous nous proposons dans cette étude de rapporter les observations recueillies dans le service de M. le Professeur Loeper ayant trait à des malades atteints de tuberculose pulmonaire ou d'affections de l'appareil respiratoire.

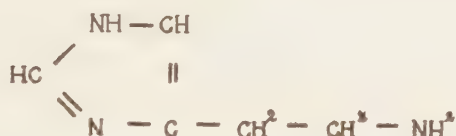
Nous envisagerons d'abord dans un bref rappel ce que l'on sait actuellement des propriétés, de l'origine, de la répartition de l'histamine et de la tyramine. Pour chacune d'entre elles, nous rappellerons les procédés de recherche et de dosage actuellement en usage.

Dans une deuxième partie, nous étudierons ce que l'on sait aujourd'hui du taux de l'histamine et de la tyramine dans le sang et de leurs variations pathologiques, et nous rapporterons nos propres observations.

L'HISTAMINE

Propriétés physiques et chimiques

La β -imidazoléthylamine, ou histamine, que l'on peut écrire sous la formule développée suivante :



dérive du noyau imidazol ou glyoxaline par l'addition en 4 d'une chaîne éthylaminée. C'est une base dialysable, cristallisant en aiguilles incolores à partir de sa solution chloroformique. Elle fond à 83-84° et entre en ébullition à 209-210°. Déliquescente, très soluble dans l'eau et l'alcool éthylique, soluble dans le chloroforme chaud et l'alcool amylique, elle est insoluble dans l'éther. L'histamine est stable à la température ordinaire. En solution acide, elle se conserve longtemps à des températures élevées mais se détruit au contraire rapidement en milieu alcalin et surtout en présence d'impuretés.

On en connaît un certain nombre de sels, parmi ceux-ci nous retiendrons :

— le bichlorhydrate, $C^5H^9N^3$. $2HCl$, soluble dans l'eau et l'alcool méthylique, insoluble dans le chloroforme, et dont le point de fusion est à 240° ; c'est le sel le plus utilisé en clinique.

— le phosphate, soluble dans l'eau chaude, cristallise en prismes mono-cliniques à 4 pans, à partir de sa solution aqueuse, il a été utilisé en thérapeutique.

— le dipicrate, prismes rhombiques, jaune foncé, dont le point de fusion se trouve entre 238 et 242° , convient particulièrement bien à l'isolement de la base.

— le phosphotungstate 3 ($C^5H^9N^3$). $2 H^3PO^4$. $24 WO^3$ peu soluble dans l'eau, se dissout dans l'acétone et l'alcool (Itallie-Steenhauer), et cette propriété peut être utilisée pour la séparation de l'histamine et de l'histidine.

Propriétés pharmacodynamiques

Effets biologiques

L'injection d'histamine provoque un ensemble de réactions de nature complexe.

D'une façon générale elle augmente le tonus des muscles lisses et la fréquence de leurs mouvements automatiques (Dale et Laidlaw). Certains de ses effets paraissent également indiquer une excitation du système nerveux parasympathique. A forte dose enfin, on observe une action sur le système nerveux central.

Action générale

L'injection sous-cutanée d'une dose active d'histamine entraîne chez l'homme une série de manifestations cliniques. Ce sont des vertiges, des nausées pouvant aller aux vomissements, de la céphalée et une rougeur de la face avec sensation de tension et de cuisson des téguments auxquels s'ajoutent une hyper-sécrétion salivaire et lacrymale, parfois de la dyspnée avec expectoration ; ces troubles s'accompagnent de tachycardie et d'une chute marquée de la pression artérielle, ils rappellent ainsi le choc anaphylactique

et ont été groupés par Dale et Laidlaw sous le nom de « choc histaminique ». Ce choc est d'ailleurs sous cette forme particulier au singe et à l'homme, le lapin et le cobaye réagissent différemment, le premier avec prédominance du spasme des vaisseaux pulmonaires, le second avec un spasme bronchique et de l'asphyxie.

Cette action générale comporte des effets divers :

a) SUR LE SYSTÈME CIRCULATOIRE.

L'histamine produit une constriction des artères et une vaso-dilatation capillaire ; la dilation des capillaires se produit sous l'effet d'une dose moindre que celle qui est nécessaire pour déterminer la constriction artérielle et artériolaire (Dale et Richards). Mautner et Pick, Abe pensent que la vasodilatation capillaire est de nature passive, de même que la perte consécutive de plasma dans les divers territoires vasculaires, la cause directe en serait la stase veineuse, alors que Dale montre l'action vasodilatatrice de l'histamine sur un territoire capillaire isolé et que Schenk considère la vasodilation artérielle par paralysie sympathique comme l'effet primaire de l'histamine. Contrairement à cette assertion, on doit remarquer :

1° que l'arrêt brusque du flux sanguin dans un gros vaisseau provoque un effet périphérique analogue à celui de l'histamine (Edwards) ;

2° que chez les animaux pour qui l'histamine est un hypotenseur l'injection de cette base détermine l'obturation des veines sus-hépatiques et une stase

considérable dans le foie et non chez les animaux chez qui elle ne provoque pas d'hypotension générale;

3° que la vaso-dilatation commence avec un retard relatif par rapport à la chute tensionnelle comme l'ont montré par capillaroscopie Domenech et Bofill;

et l'on peut admettre avec Inchley l'effet constricteur électif sur les veines et particulièrement sur les veines sus-hépatiques (Loeper, Villaret).

Le cœur pendant l'épreuve histaminique, après un ralentissement passager mais net, bat plus vite et plus fort. Cette base aurait donc, après une phase négative passagère, une action chronotrope et inotrope positive vérifiée sur le cœur isolé de l'animal (Feldberg et Schilf). L'histamine agirait sur les nerfs inhibiteurs du cœur dont Chauchard a trouvé la chronaxie élevée.

b) SUR LES FIBRES LISSES.

L'histamine augmente le tonus et stimule les contractions de toute une série de muscles lisses.

L'estomac dont l'hyperkinésie a pu être vérifiée radiologiquement par Schenk.

L'intestin dans ses différents secteurs, et cette action est utilisée depuis Barsoum et Gaddum pour le dosage physiologique de l'histamine.

L'utérus chez presque tous les mammifères réagit expérimentalement de même : le tonus est élevé par l'injection histaminique. Ce fait a pu être enregistré in situ par Ungar. Il a été particulièrement étudié chez le cobaye dont la sensibilité est extrême et qui réagit à une concentration de 1/25.000.000. Chez le rat (Gug-

genheim) et à dose élevée chez la souris (Cow, Abel et Macht) l'histamine a une action inverse. L'action tonique de l'histamine n'est pas influencée par l'addition d'ions calcium, mais le tonus revient à la normale avec l'addition d'ions Mg.

L'action sur les *muscles de la vessie* et sur la *capsule splénique* qui se contractent est plus nette que sur la vésicule biliaire dont on n'a pu, macroscopiquement, constater la contraction (Lueth, Orndoff et Ivy, Fiessinger et Gajdos).

c) ACTION RESPIRATOIRE.

L'injection d'histamine peut déterminer un syndrome clinique analogue à celui de l'asthme. Dale, Pal, Weber ont montré son action constrictive sur le muscle bronchique. Cet effet paraît s'exercer par excitation parasympathique, car il est inhibé *in vivo* par la nicotine, la caféine, l'atropine, l'émétine et l'adrénaline (Pal, Pick et Wasicky, Chance, Oliver et Jackson); perceptible sur le poumon isolé de cobaye, il ne se retrouve pas sur la fibre musculaire bronchique isolée (Trendelenburg).

En même temps les sécrétions bronchiques s'accroissent.

Ce syndrome clinique ne s'accompagne pas de modifications constantes de la tension du CO² alvéolaire.

d) ACTION SÉCRÉTOIRE.

L'histamine active la sécrétion lacrymale, la sécrétion salivaire, la sécrétion pancréatique de façon pro-

blement indirecte, parasympathique car cet effet est inhibé par l'atropine. L'hypersécrétion pancréatique serait au contraire, selon Lim, la conséquence de l'hypersécrétion gastrique d'acide chlorhydrique, cependant Molinari-Tosatti l'obtient après tamponnement pylorique et l'attribue à la vasodilatation pancréatique.

L'histamine produit également une hypersécrétion au niveau de l'intestin grêle et du gros intestin (Koskowski).

Plus importante est l'action *excito-sécrétoire gastrique*. Expérimentalement l'estomac paraît sensible à des doses extrêmement faibles d'histamine : 3 γ par kg. (Popielski). Cette sécrétion activée par la pilocarpine (Blakely et Wilkinson), inhibée par les graisses (Fierens et de Nayer), non influencée par l'atropine (Popielski) ne se produit pas à la suite d'ingestion ou d'injection intraveineuse du produit (sinon pour Popielski qui admet une excitation directe des glandes de l'estomac) mais seulement après injection sous-cutanée, intramusculaire ou même après une application d'histamine sur la peau irritée.

Chez l'homme l'action de l'histamine en injection sous-cutanée de 1 mmgr. est particulièrement nette. Elle provoque au bout de 10 à 15 minutes une sécrétion qui se prolonge environ pendant 1 h. et demie. La quantité totale de suc excrétée est en moyenne de 150 cc. L'augmentation n'est pas seulement quantitative, elle s'accompagne d'une richesse particulière en acide chlorhydrique libre, la sécrétion peptique

étant proportionnellement moindre. Cette réserve faite, les variations de l'hypersécrétion histaminique au cours des divers états pathologiques gastriques ont paru suffisantes à Carnot et à ses collaborateurs pour en faire une épreuve fonctionnelle diagnostique d'usage aujourd'hui courant.

Cette propriété excito-sécrétoire de l'histamine a été proposée en 1929 par Kalk, comme test de libération des substances histaminiques au cours de l'urticaire et appliquée depuis par Ungar à l'étude de l'excitation antidromique des différents nerfs chez l'animal atropiné.

e) ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

A forte dose une injection sous-cutanée d'histamine agit à la manière d'un anesthésique général et détermine parfois un myosis d'origine centrale (Dale et Laidlaw).

f) ACTION SUR LE SANG.

Après injection sous-cutanée d'histamine :

— la tension superficielle diminue (Zunz et La Barre) ;

— les observations relatives aux modifications de la formule sanguine sont contradictoires et si des doses répétées ont paru à Hess et Muller entraîner un aspect analogue à celui de l'anémie pernicieuse, ces résultats n'ont pu être reproduits (Schenk, Paul). L'injection d'une dose unique est habituellement de peu d'effet : Schenk, Fiessinger et Gajdos n'observent

pas de modifications sensibles ni d'éosinophilie, Backmann remarque une augmentation des thrombocytes, Dzinich de la leucopénie avec inversion leucocytaire et troubles de la coagulation ;

— l'équilibre chimique du sang est troublé : la chlorémie s'abaisse sans que ce soit la conséquence de l'hypersécrétion gastrique (Drake et Tisdall) et sans qu'on observe de variations dans le rapport globuloplasmatique (Fiessinger, Gajdos et Panayatopoulos) ;

— la glycémie s'élève (Chambert et Thomson, La Barre, Dzinich) sans doute par libération adrénalinique ;

— le cholestérol augmente également (Dzinich et Pely, Gœbel) ;

— le bouleversement protidique avec élévation passagère de la globuline et chute de la sérine a été démontré par Fiessinger.

Chez l'animal on observe habituellement de l'acidose sanguine avec alcalose urinaire alors que chez l'homme Burckardt a signalé l'élévation de la réserve alcaline, celle-ci fait défaut en cas d'achylie gastrique.

g) ACTION SUR LES SURRÉNALES.

Comme l'ont montré Kallaway et Cowel, l'histamine active la libération d'adrénaline. Cette action paraît directe, sans l'intervention d'aucun mécanisme nerveux (Szczygielsky).

Action locale

L'action de l'injection intradermique d'histamine a été étudiée dès 1913 par Eppinger et Gutmann. Elle se traduit comme l'a bien montré Lewis par une triade réactionnelle. On observe en effet à la suite de l'injection dans le derme de 1/10 de cc. d'une solution d'histamine à 1/1000 :

a) Une rougeur locale au lieu même de la piqure, 10 à 20 secondes après celle-ci.

b) Une réaction érythémateuse, dite réflexe, dessinant une aréole rouge de 3 à 7 cm. de diamètre, dont les limites irrégulières sont souvent entourées de taches érythémateuses aberrantes.

c) Au bout de 2 à 3 minutes, une boule d'œdème se forme à son centre, au point même de l'injection.

Roussy a décrit enfin un quatrième élément : l'existence de taches anémiques ou même d'un véritable anneau de vaso-constriction au pourtour de la zone érythémateuse.

Cette réaction dure de 20 à 60 minutes, elle s'accompagne d'une sensation de démangeaison et de chaleur plus ou moins accusée, parfois persistante.

Le mécanisme de cette action locale est diversement interprété :

— la rougeur initiale paraît due à la réaction directe des petits vaisseaux cutanés ;

— l'érythème paraît d'origine réflexe : réflexe d'axone pour Lewis, antidromique pour Krogh. Dale

pense que le réflexe d'axone libérerait au niveau des artérioles l'acétylcholine, facteur de vasodilatation. Roussy et Mosinger incriminent le réseau végétatif cutané qui, pour Ungar, serait constitué de fibres spécifiques histaminergiques ;

— l'œdème semble dû à l'augmentation de la perméabilité capillaire.

L'action locale de l'histamine peut être obtenue également par scarification et ionisation (Erbecke).

Pouvoir hydropigène.

L'existence même d'une papule œdémateuse secondaire à l'injection locale d'histamine suscite la notion d'action hydropigène qu'on attribue volontiers à la simple vaso-dilatation des capillaires, l'augmentation de la perméabilité de ceux-ci étant suivie de transudation séreuse. Dale et Richards l'ont observée au niveau des anses intestinales. Lewis a noté que le liquide de la boule d'œdème renferme 70 à 80 % des albumines totales du sérum sanguin, enfin les intra-dermo-réactions à l'histamine chez les ictériques donnent une papule jaune.

M. Loeper a rapproché ces données de ses propres constatations cliniques :

— augmentation des imidazols dans le sérum et les liquides de ponction de malades œdémateux ou ascitiques, en particulier au cours de certaines néphrites, d'affections hépatiques hydropigènes ;

--- imidazolurie critique précédée d'un accroisse-

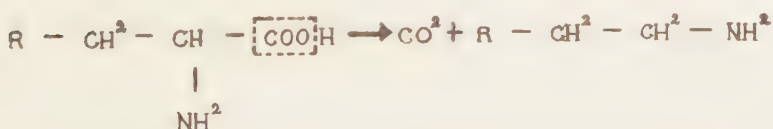
ment passager d'imidazols dans le sang et suivie de la résorption des exsudats et de la fonte des liquides accumulés au cours de certaines maladies fébriles.

Il en a repris l'étude expérimentale avec ses collaborateurs et a pu démontrer que l'injection d'histamine (comme celle de quelques autres imidazols d'extraction ou de synthèse), à une concentration moléculaire et avec une isotonie rigoureusement contrôlées, était susceptible de provoquer un afflux de liquide séreux, peu albumineux, chloruré à 8 ‰ dans la patte de souris ou dans le péritoine de l'animal injecté.

Origine — Répartition

Découverte dans l'ergot de seigle en 1909 par Barger et Dale, l'histamine peut être obtenue par synthèse à partir de l'acide β -imidazolpropionique transformé successivement en hydrazide, azide, puis en un dérivé de l'uréthane et finalement en histamine. Cette première synthèse a été réalisée par Windaus et Vogt. Pyman appliquant ultérieurement la réaction de Vohl et Marckwald, a réussi à former de l'histamine à partir d'une amino-cétone, technique modifiée par Kœssler et Hanke.

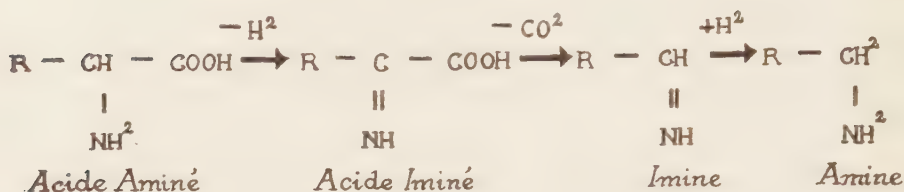
Mais le procédé général de formation de l'histamine est donné par la *décarboxylation de l'histidine* (acide β - imidazol α - aminopropionique) selon la réaction type.



Cette perte du groupe carboxyle peut s'effectuer sous diverses influences, entre autres une température élevée, l'acide chlorhydrique à chaud (Dakin).

Peter Holtz a récemment transformé l'histidine en

histamine par catalyse oxydoréductrice en présence de paladium selon le mécanisme :



qu'il rapproche de la production de l'histamine sous l'influence de l'acide ascorbique et des corps sulfhydryliques.

Les procédés chimiques dans l'ensemble n'ont qu'un faible rendement et la décarboxylation de l'histidine en histamine s'obtient surtout par l'intervention de *processus microbiens*. Ce mécanisme est courant, semble-t-il, dans la nature où certains champignons paraissent doués des mêmes propriétés : ainsi Barger et Dale et Kutscher expliquent-ils la présence d'histamine dans l'ergot de seigle.

Ackermann en 1910 réalise la première décarboxylation bactérienne expérimentale de l'histidine. Cet auteur fait agir sur une solution alcaline d'histidine additionnée de sels nutritifs, de peptones et de sucre un mélange bactérien obtenu de fragments putréfiés de pancréas et de thymus. Le rendement est variable et c'est à Berthelot avec Dominique Bertrand que revient le mérite d'avoir codifié cette technique et isolé des matières fécales un germe du groupe des Friedlander, le *Bacillus aminophilus intestinalis* dont

ils complètent l'étude dans une suite de communications à l'Académie des Sciences en 1911 et 1912.

Ce fut le point de départ de nombreuses recherches : Mellanby et Twort isolent un germe actif chez le cobaye, O' Brien étudie 30 espèces diverses susceptibles de décarboxyler plus ou moins activement l'histidine. Les facteurs qui modifient cette propriété sont étudiés par Hanke et Kœessler ; ils montrent que *Bactérium coli* commune ne peut produire d'histamine qu'en un milieu acide, contenant une source d'azote et surtout une quantité suffisante de glucides générateurs d'acide. La production d'histamine s'accompagnerait, dans certaines conditions, et sous l'influence de certaines espèces microbiennes, de la formation d'autres dérivés de l'imidazol, acides imidazolpropionique et imidazolacétique, et de triamines non saturées.

Puis, la décarboxylation de l'histidine est étudiée expérimentalement au cours de divers processus de putréfaction et retrouvée dans le contenu intestinal.

Berthelot en 1917-1918 étudiant les plaies de guerre souillées et gangréneuses de blessés qui présentaient des phénomènes d'intoxication accentuée, montre que le *Bacillus sporogenes* et le *Bacillus histolyticus* (de Weinberg et Séguin) libèrent de l'histidine aux dépens des protéides du sang, et isole de ces plaies profondément infectées des bactéries acidaminolytiques susceptibles de décarboxyler très activement l'histidine. Quelques mois plus tard ces vues paraissent confirmées par Zunz qui reconnaît dans les

tissus d'un membre amputé pour gangrène gazeuse une petite quantité d'histamine. Ainsi l'histamine apparaît-elle comme un des termes ultimes de la dégradation des protides par intervention bactérienne.

Loeper, Duchon et Lesure sont revenus récemment sur ce sujet et ont montré dans diverses cultures sur milieux albumineux artificiels enrichis en histidine que certaines souches microbiennes comme le *Putrificus*, le *Pyocyanique* étaient susceptibles de produire une quantité importante d'imidazols et que parallèlement le taux des albumines s'abaissait dans le milieu de culture.

En 1927, à la suite des observations de Burnett sur l'action hypotensive d'extrait de foie en injection intraveineuse, qu'il rapporte à une substance basique précipitable par l'acide phosphotungstique et rappelant l'action de l'histamine, Best, Dale, Dudley et Thorpe établissent que l'histamine se forme comme produit du métabolisme normal dans les tissus des animaux et des végétaux supérieurs.

Ainsi, d'un kilogramme de foie ils isolent 1 mmgr. 58 d'histamine, du poumon frais on obtient 27 mmgr. 64 par kg., chiffres certainement inférieurs à la réalité du fait de la complexité du procédé d'extraction et des pertes nombreuses qu'il est impossible d'éviter de ce fait.

Utilisant les propriétés physiologiques de l'histamine, Thorpe constate son existence dans différents tissus d'animaux et donne les chiffres suivants exprimés en mmgr. par kg. d'organe :

— ovaire de vache	9
— muscles de vessie	7 à 8
— rate	5 à 7,5
— glandes thyroïdes	0,5
— glandes parotides	5,3 à 6,7
— glandes sous-maxillaires	0,5 à 0,6
— glandes surrénales	0,3
— pancréas	1,6 à 3
— reins	2,6 à 3,3
— testicules	1,8
— muscles striés	1 à 4

D'après la technique employée, il ne semble guère possible que cette histamine soit due à l'autolyse ou à l'action microbienne.

Les auteurs allemands montrent la formation d'histamine à partir de l'histidine sous l'effet des rayons solaires et des rayons X (Holtz). Bennet et Drury, Tinel et Ungar, libèrent expérimentalement de l'histamine par brûlure. Alechinsky en trouve dans le liquide de phlyctènes en quantité considérable, Barsoum et Gaddum puis Donnève signalent parallèlement un taux élevé d'histamine dans le sang des grands brûlés.

M. Loeper avec Perreau et Roy montre que la décarboxylation de l'histidine peut, au cours de certains états acidotiques, se produire dans les tissus après une simple injection intradermique d'une solution d'histidine pure. On observe alors la triple réaction cutanée caractéristique de l'histamine.

Puis les travaux se multiplient et, sans qu'il s'agisse obligatoirement d'une transformation de l'histidine, on montre que l'histamine peut se former dans diverses circonstances : au cours de la contraction musculaire (Anrep et Barsoum), dans le travail normal du cœur (Anrep, Talaat et Barsoum).

Elimination

Le comportement de l'histamine introduite dans l'organisme animal est encore assez mal connu. Les effets physiologiques importants, la grande toxicité de cette base pour les animaux à sang chaud (surtout lorsqu'on l'introduit par voie intraveineuse), rendent les expériences délicates. Il suffit en effet d'injecter au lapin dans les veines 3 mgr. par kilo (Leschke) et par voie hypodermique 15 mgrs pour tuer sûrement cet animal.

La sensibilité des animaux de laboratoire à cette substance est au reste assez variable ; ainsi le cobaye ne supporte-t-il pas plus de 0,1 mgr. intraveineux, ou 3,5 mgr. sous-cutanés alors que le rat tolère (et surtout après injection préalable d'atropine) des doses infiniment plus élevées.

Introduite par voie digestive, même à doses massives, l'histamine ne produit aucun des effets pharmacodynamiques qu'on a coutume d'observer après une injection parentérale.

Il est possible qu'elle soit détruite par les ferments digestifs, bloquée par la leucopédèse gastrique. On

pense qu'une partie de l'histamine résorbée au niveau de la muqueuse intestinale, drainée vers le foie, y est transformée par acétification en un dérivé de l'imidazol, sans action pharmacologique perceptible, vraisemblablement l'acide imidazol-acétique (Dale et Laidlaw, Guggenheim). Elle peut également, au niveau du foie, être l'objet d'une sulfoconjugaison qui lui fait perdre ses propriétés toxiques, ou être éliminée par la bile (Loeper).

En pathologie humaine, le foie peut avoir à exercer sa fonction d'arrêt non seulement sur l'histamine ingérée avec certains aliments histaminophores (Loeper, Lesure et Mougeot), mais sur l'histamine produite aux dépens d'aliments ou d'extraits d'organes dits histaminogènes. Par leur richesse en histidine, ils permettent à la faveur de la stase intestinale et des fermentations bactériennes en milieu acide, la formation d'une quantité importante d'histamine ; par des lésions plus ou moins profondes de la muqueuse, le passage de la base aminée toxique peut être massif dans la circulation porte (Loeper). Un foie normal et à plus forte raison un foie pathologique, peut être impuissant à fixer d'emblée l'histamine dont une partie passera dans la circulation.

Introduite par voie parentérale, l'effet toxique de cette base est rapidement paralysé. Il est possible d'administrer par voie intraveineuse, lentement, une quantité importante du produit, mais celui-ci disparaît avec une si grande rapidité que quelques minu-

tes plus tard on ne peut plus le déceler dans le sang (Dragstedt et Mead). La quantité retrouvée dans les urines est minime, aussi a-t-on pensé, à cause de la grande richesse du poumon en histamine que celui-ci pouvait être l'agent principal de l'élimination.

L'histamine paraît effectivement être détruite par le tissu pulmonaire sans que la teneur du poumon isolé et perfusé avec du sang additionné de cette base soit augmentée (Sibul, Binet et Mlle Marquis). Mais il semble que le métabolisme de l'histamine ne se résume pas à une simple oxydation chimique au niveau du poumon. Best et Mac Henry font intervenir une histaminase. Mac Gregor et Peat observent qu'il est nécessaire d'associer le rein à la perfusion du poumon pour constater au niveau de ce dernier la disparition de l'histamine ; l'histaminase serait donc peut-être aussi rénale et l'on a pu effectivement extraire par l'acétone une histaminase du rein des mammifères.

L'histamine paraît donc exister communément mais à des taux extrêmement variables dans les divers tissus.

Elle peut se former dans l'intimité même de ceux-ci par suite de processus divers :

— physiologiques (libération d'histamine par l'extrémité des nerfs excités, « histaminergie » de Ungar) ;

— ou pathologiques (brûlures, acidose par exemple) et passer dans la circulation.

Elle peut se former dans les voies digestives, être résorbée à ce niveau et entraînée vers le foie ; qu'elle le soit en excès, ou que cet organe soit insuffisant, et voici un nouveau mode d'hypéraminémie.

Lorsqu'on connaît ses effets physiologiques, lorsqu'on rapproche ceux-ci de certains syndromes toxiques ou toxi-infectieux, on ne peut qu'être infiniment troublé et chercher dans l'aminémie un facteur spécifique chimique commun à ces divers états.

Recherche et dosage de l'histamine

Les méthodes de détection et de dosage de l'histamine sont nombreuses. Appliquées à la clinique aucune d'entre elles n'est exempte de critique. Elles se ramènent à trois :

- méthodes pondérales ;
- réactions colorimétriques ;
- méthodes physiologiques.

I — La méthode pondérale de Best, Dale, Dudley et Thorpe

C'est un procédé de fractionnement qui part du précipité phosphotungstique et aboutit à l'isolement de l'histamine à l'état de dipicrate. Ce procédé rigoureux permet un isolement parfait de la base, celle-ci est pesée, mais la multiplicité des manœuvres entraîne des pertes sensibles, atteignant autant qu'on puisse en juger par le contrôle physiologique le double de la quantité isolée. Elle ne peut donc servir à une recherche clinique quantitative.

II. — Réactions colorimétriques

Nous rappellerons seulement pour mémoire :

— la réaction de Knoop, à l'eau de brome, trop imparfaite malgré les perfectionnements apportés par Kapeller-Adler ;

— la réaction de Zimmermann au nitrate de cobalt, de médiocre sensibilité.

Les réactions colorimétriques en usage reposent sur l'apparition d'une couleur rouge cerise dans une solution d'acide sulfanilique diazoté au contact de dérivés imidazoliques. Le principe de cette diazoréaction, dont on doit la découverte à Ehrlich, a été mis au point par Pauly en ce qui concerne les imidazols :

On se sert d'un mélange fraîchement préparé d'une solution chlorhydrique d'acide sulfanilique à 1 % (une partie) et d'une solution de nitrite de soude à 0,5 % (deux parties). On ajoute 1 cc. 5 de ce mélange à 10 cc. du liquide à examiner ; et on termine par l'addition de 3 cc. d'une solution de carbonate de soude à 10 %. La coloration atteint son maximum au bout d'un temps variant de 1 à 10 minutes. Elle est comparée au colorimètre avec un échantillon préparé extemporanément.

Cette méthode est sensible, la coloration apparaît à 1/100.000, elle est nette à partir de 1/20.000.

Elle n'est pas spécifique, non seulement les imidazols mais les phénols, certains alcools, des albumines solubles, des purines, des chromogènes, des sels d'ammonium et même des métaux lourds seraient suscep-

tibles de donner la réaction de Pauly, et la légère différence obtenue entre des teintes qui restent dans la même gamme ne suffit pas à les distinguer. Lambrechts et Barac ont proposé de les distinguer par leur courbe d'absorption aux rayons ultra-violet. On a tenté également de discerner les colorants donnés par la solution sulfanilique diazotée au moyen de leurs propriétés chimiques, et d'innombrables procédés ont été proposés. Aucun d'entre eux ne donne une spécificité suffisante, aussi doit-on chercher à isoler préalablement l'histamine des composés susceptibles de modifier la réaction colorée.

Plusieurs procédés sont utilisés :

a) MÉTHODE DE HANKE ET KCESSLER.

Après hydrolyse de la matière organique sèche par l'acide chlorhydrique, les phénols volatils sont éliminés par distillation dans le vide, puis l'ammoniaque par la chaux sodée. On précipite par l'acide phosphotungstique l'histidine, l'histamine et les autres bases hexoniques. On décompose le précipité par la baryte, on élimine l'excès de baryum par SO_4NH_2 , on filtre, on évapore, on redissout dans l'eau et on extrait à 6 reprises par l'alcool amylique. L'histidine et les imidazols acides restent en solution aqueuse alcaline, l'histamine passe dans l'alcool avec certaines amines voisines de l'ammoniaque ainsi que le méthylimidazol. Ce dernier est distillé par la vapeur d'eau et l'on titre colorimétriquement. Ce procédé donne une spécificité accrue, sa sensibilité reste modeste, sa com-

plexité le rend impropre à l'utilisation courante en clinique.

b) MÉTHODE DE LOEPER, LESURE ET THOMAS.

Opérant sur des produits albumineux, ces auteurs traitent l'échantillon à étudier par un mélange à parties égales d'acétone et d'alcool isopropylique contenant 1 % d'acide phosphotungstique.

Le phosphotungstate d'histamine ainsi produit est soluble dans le mélange alors que les albumines sont précipitées. Après filtration, évaporation du solvant, on alcalinise le résidu. Une première extraction par l'éther sépare la tyramine qui peut être dosée par ailleurs. Une seconde extraction du même résidu par le chloroforme chaud dissout l'histamine. On distille et le résidu est titré par la réaction de Pauly au colorimètre photo-électrique.

Cette technique actuelle dont on trouvera le détail plus loin, échappe aux critiques formulées contre la méthode précédemment employée par les mêmes auteurs. Elle permet en particulier une élimination parfaite semble-t-il de l'histidine et des phénols substitués. Sa sensibilité n'est pas extrême, mais sa grande simplicité lui permet de prétendre à un usage clinique.

c) MÉTHODE DE SCHWARTZ ET RIEGERT.

Devant les difficultés éprouvées par la technique de Hanke et Kœssler et les méthodes dérivées pour isoler l'histamine des autres produits susceptibles de

donner une réaction colorée au Pauly, ces auteurs ont utilisé les propriétés adsorbantes de la permutite (silicate d'alumine synthétique de Gans) pour les amines, propriétés mises en évidence par Whitehorn.

Après l'adsorption, l'élution peut être obtenue par une solution concentrée de sel marin. Lorsqu'on traite du sérum il est nécessaire de diluer ce sérum, d'en détacher les dernières traces adhérant à la permutite par l'ammoniaque, de décomposer les sels ammoniacaux par la soude, de chasser l'ammoniaque à sec, de neutraliser enfin soigneusement la soude avant de pouvoir pratiquer la réaction de Pauly et le dosage colorimétrique par l'appareil de Hellige.

Ce procédé serait à la fois quantitatif, adsorbant la totalité de l'histamine, et électif même en présence de substances donnant la réaction de Pauly telles que l'histidine, l'acide imidazollactique, l'imidazol, la tyramine, la tyrosine et les phénols.

Cette méthode permettrait de détecter un γ par cc. de sérum. Elle a été récemment simplifiée par ses auteurs, mais n'en demeure pas moins d'un emploi délicat.

Les méthodes colorimétriques basées sur la diazo-réaction souffrent trois ordres de critiques :

— d'une part, pour l'appréciation du degré de coloration et partant du taux d'histamine, on doit selon l'expression de Bussit, suivre la réaction au chronomètre, opérer à un pH très ajusté, tenir compte de ce que les colorations ne suivent pas la loi de De Beer et construire une courbe d'étalonnage ;

— d'autre part la concentration doit être assez élevée (10^{-5} pour Guggenheim au moins) afin que l'estimation soit possible ;

— enfin, la réaction colorée n'étant d'aucune spécificité il faut préalablement isoler le produit cherché, l'histamine. C'est ce à quoi se sont essayés les auteurs dont nous avons résumé les procédés. Il semble que malgré les perfectionnements actuels on ne puisse éliminer un certain nombre d'imidazols dont les actions physiologiques ne sont peut-être pas exactement superposables à celle de l'histamine. Aussi a-t-on étudié des méthodes physiologiques de dosage.

III. — Méthodes physiologiques

1° MÉTHODE DE MAC GREGOR ET THORPE.

En 1933 ces auteurs extraient de l'histamine par électrodialyse dans une cellule étanche, cloisonnée par deux membranes de parchemin, munie d'une cathode de nickel et d'une anode de charbon. Sous un courant de 130 volts, 4 ampères, l'histamine dialyse vers la cathode. On recueille le liquide de ce compartiment, on neutralise et on teste sur le chat éthérisé dont on apprécie l'hypotension (procédé de Dale). Les pertes par autolyse paraissent nombreuses (Best). D'autres substances paraissent également dialyser.

En dehors de ces auteurs, le procédé physiologique actuellement usité est le suivant :

2° MÉTHODE DE BARSOUM ET GADDUM (1935).

Cette méthode mesure l'action d'un extrait sur le tonus de l'intestin isolé de cobaye. Celui-ci malgré sa moindre sensibilité remplace actuellement pour des raisons de commodité le cæcum rectal de poule des premières expériences. †

La technique résumée est la suivante (pour le sang ou pour un liquide organique).

Défécation trichloracétique, élimination par l'éther de l'acide trichloracétique, ébullition prolongée en présence d'acide chlorhydrique concentré (nécessaire pour détruire l'adénosine), évaporation, lavage à l'alcool, puis traitement à l'alcool absolu saturé de NaCl, filtration, évaporation, neutralisation, puis addition de chlorure de sodium en proportion choisie pour obtenir un liquide physiologiquement équilibré.

On a préparé d'autre part, un fragment d'iléon de cobaye de 1 cm., suspendu dans le liquide de Tyrode privé de glucose mais aéré et dont la température est maintenue constante. Un myographe enregistre ses contractions.

Le fragment d'iléon est d'abord étalonné en présence de proportions croissantes d'histamine extemporanément préparée. On obtient ainsi une courbe de sensibilité du fragment intestinal utilisé.

Il suffit de reporter sur la courbe la contraction obtenue par l'extrait pour avoir, par un calcul simple, la proportion en histamine base.

Cette méthode est séduisante, précise, sensible ; elle permet de doser des proportions d'histamine de très

faible concentration (10^{-8} Guggenheim et Löffler). Divers auteurs l'ont appliquée, en particulier Ungar, qui avec ses collaborateurs y a apporté quelques modifications de détail.

On peut se demander si l'action prolongée de HCl à chaud, destinée à détruire l'adénosine et les corps voisins, respecte l'histamine dans sa totalité (Burchard a pu même soutenir que l'histamine n'existait pas normalement dans les humeurs à l'état libre et ne se produisait que lors de l'hydrolyse acide). D'autre part, de même, que les réactions colorimétriques dosent habituellement avec l'histamine des imidazols voisins, de même semble-t-il la méthode de Barsoum et Gaddum paraît susceptible de doser avec l'histamine des substances d'action comparable.

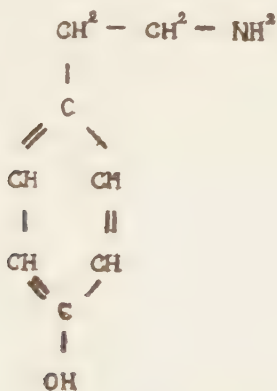
La question est encore à l'étude, aussi prudemment les auteurs anglais expriment-ils leurs résultats en équivalent histaminique (substance H).

LA TYRAMINE

Propriétés physiques et chimiques

La p-oxyphényléthylamine ou tyramine est une base aminée appartenant à la fois à la série grasse et à la série aromatique. Elle fait partie du groupe des phényl alcoylamines.

On peut l'écrire :



Elle cristallise en petites paillettes hexagonales, fondant à 161°, solubles dans 95 parties d'eau à 15° et dans 10 parties d'alcool à chaud, elle est assez soluble dans l'alcool amylique, peu soluble dans l'éther et le chloroforme. Elle est assez stable.

Elle donne un certain nombre de sels parmi lesquels nous citerons :

— le chlorhydrate, très soluble dans l'eau, cristallisant dans HCl concentré ;

— le picrate, cristallisant en prismes courts dont le point de fusion est à 200° ;

— le bibenzoate et le monobenzoate cristallisant à partir de la solution alcoolique ;

— le phosphotungstate que sa solubilité dans l'alcool acétone rend précieux ; c'est lui qu'on utilise pour la séparation des albumines avant titrage colorimétrique.

Propriétés pharmacodynamiques

Effets biologiques

L'injection de tyramine à l'animal provoque un ensemble de réactions assez voisines de celles que produit l'adrénaline, analogues aux effets que produit l'excitation des extrémités nerveuses orthosympathiques.

D'une façon générale, elle est hypertensive, vasoconstrictrice et diminue le tonus des mouvements automatiques des muscles lisses.

Active en injection intra-veineuse, elle manifeste également ses effets lors de son introduction par la voie sous-cutanée ou per os.

Chez l'homme, après ingestion de 1 cgr. de tyramine, Dale et Dixon expérimentant sur eux-mêmes, ont noté une sensation de pesanteur céphalique, le visage devient rouge, la respiration plus profonde, les battements cardiaques s'accroissent, la tension artérielle s'élève, le besoin d'une miction se fait sentir. Il n'y a pas de mydriase, de glycosurie, ni d'albuminurie.

Pour Clerk, des doses de 30 à 100 mmgr. per os seraient nécessaires pour observer une hypertension

durable; avec 20 à 50 mmgr. par voie sous-cutanée, on obtient une élévation passagère (20 minutes).

Ces diverses actions ont été étudiées chez l'animal.

I. — ACTION SUR LE SYSTÈME CIRCULATOIRE :

L'injection sous-cutanée de tyramine détermine une élévation tensionnelle, une accélération des battements cardiaques dont l'amplitude paraît exagérée, le débit cardiaque est accru. L'introduction d'une quantité considérable du produit est parfois suivie d'un ralentissement du rythme et d'une chute de la pression artérielle.

L'activité tensionnelle de la tyramine est environ 25 fois moindre que celle de l'adrénaline, 10 fois plus élevée que celle de l'isoamylamine.

L'hypertension est, pour Baehr et Pick, d'origine centrale et ne dépend pas, comme pour l'adrénaline d'un effet vasculaire. Cette opinion paraît communément admise. En effet, sur le cœur isolé, la tyramine provoque presque instantanément une augmentation de fréquence et d'amplitude des battements. Müller, en 1937, étudie l'action cardiaque de la tyramine au moyen de la préparation cœur-poumon, il règle l'apport veineux par une pompe rotative, enregistre les modifications de volume du cœur par un onco-graphe de grande sensibilité et de peu d'inertie et conclut que l'accélération souvent considérable du poulx provoquée par la tyramine n'a pas d'influence sur le volume diastolique du cœur, qui se trouve augmenté dans les mêmes proportions lorsqu'on règle l'apport veineux.

L'action hypertensive de la tyramine a été récemment mise en doute par Robbers. Cet auteur remarque au cours de perfusions continues, avec une dose de 0,4 mgr./kg./minute, que la tension artérielle après s'être légèrement élevée redevient normale au bout de 3/4 d'heure et s'abaisse ultérieurement au-dessous de son taux initial. Wolf et Ludolph reprenant cette expérience obtiennent chez le chien une hypertension de peu d'intensité évidemment, mais durable, en utilisant une dose de 0,001 à 0,004 mgr./kg./minute.

L'action vasculaire périphérique de la tyramine est discutée. Si l'on observe une vasoconstriction artérielle dans l'organisme intact comme sur les organes isolés, si Cow a pu noter une contraction des vaisseaux en survie, sur des vaisseaux préparés selon la technique de Trendelenburg on ne peut pas déceler d'influence notable (Handowsky et Pick). Au contraire, lorsqu'on a provoqué préalablement une vasoconstriction par l'adrénaline, on peut mettre en évidence une action vaso-dilatatrice de la tyramine.

La tyramine ne paraît pas avoir d'action sur les artères pulmonaires.

II. — ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE :

A la dose de 1 à 10 mgr. pour 100 gr. d'animal, la tyramine accroît chez le rat l'amplitude respiratoire de 25 % en moyenne. Cette action s'oppose à la dépression respiratoire morphinique (Barbour et Maurer) et est utilisée en clinique.

A forte dose, la tyramine réduit le volume d'air inhalé.

III. — ACTION SUR LES FIBRES LISSES :

La tyramine a une action inhibitrice sur les unes, excitatrice sur d'autres.

— Sur le poumon de cobaye en survie irrigué par la solution de Tyrode, elle détermine un spasme bronchique (Baehr et Pick), spasme que l'on peut réduire par l'atropine.

— La tyramine présente une action inhibitrice peu accentuée sur l'intestin isolé in situ du lapin, sur l'intestin du chien, dont elle diminue le tonus et les mouvements automatiques. Au contraire, elle contracte l'intestin isolé du cobaye (Guggenheim et Löffler).

— Elle paralyse la vessie du chat et excite celle de la grenouille (Adler).

— Son action sur le muscle utérin est variable : elle provoque des contractions de l'utérus gravide chez tous les mammifères. En dehors de la gravidité, les effets varient selon l'animal : contractant l'utérus de la lapine, elle relâche celui de la chatte. L'action de la tyramine sur les fibres lisses de l'utérus est bloquée par l'administration préalable de peptone de Witte, d'imidazoléthylamine ou par un excès d'ions calcium.

Cette diversité d'action serait expliquée, pour certains auteurs, par la prédominance selon l'état physiologique de l'utérus et selon l'animal des fibres motrices ou inhibitrices sympathiques par l'intermédiaire desquelles agirait la tyramine.

IV. — ACTION SÉCRÉTOIRE :

La tyramine paraît également douée d'une légère action sécrétoire. Elle excite la sécrétion des glandes sous-maxillaires et sudoripares, elle diminuerait la sécrétion pancréatique (Kageyama).

Son pouvoir diurétique paraît lié aux réactions circulatoires que provoque son introduction dans l'organisme.

V. — ACTION SUR LE MÉTABOLISME :

La tyramine exerce sur le métabolisme un effet qui, par bien des points, ressemble à celui de l'extrait thyroïdien et relève semble-t-il d'une excitation du sympathique avec élévation des combustions périphériques.

Chez le chien éthyroïdé, le métabolisme de l'azote et la diurèse augmentent. Chez le rat, les échanges gazeux s'accroissent et l'on assiste à une combustion excessive des glucides avec diminution du glycogène hépatique (Abelin). Ces effets apparaissent peu à peu et persistent après arrêt de l'administration de l'amine.

L'injection intra-veineuse continue de tyramine, à raison de 100 cc. par heure d'une solution à 0,5 p. 100 provoque chez le lapin une hyperglycémie et une glycosurie analogues à celles de l'adrénaline, quoique moins accentuées.

Von Osten a récemment repris l'étude de l'action de la tyramine sur les oxydations au niveau des muscles striés, du muscle cardiaque et du foie : les fortes

concentrations empêchent, alors que les concentrations moyennes ou basses favorisent la désintégration dans ces tissus de l'acide lactique, du glucose, du glycogène, et de l'acide succinique. Körner, Haase, ont constaté que la fixation d'oxygène dans les tissus en survie était favorisée par l'association tyramine-histamine et tyramine-adrénaline.

VI. — ACTION SUR LE SANG :

L'injection au lapin d'une dose forte et répétée de tyramine (5 fois 9 cc. d'une solution à 1 p. 100 dans l'espace de 2 jours) détermine une importante anémie secondaire, une sidérose des ganglions mésentériques, de la rate et de toute la moelle osseuse.

L'injection de doses de l'ordre de 1 cc. au cobaye provoque une chute marquée du nombre des globules rouges, l'hémoglobine baisse parallèlement, la valeur globulaire reste sensiblement stationnaire. Des normoblastes apparaissent. A l'autopsie on constate une sidérose hépato-splénique. Devant ces faits, Ivao a pensé pouvoir attribuer à la tyramine produite par fermentation bactérienne, l'origine de certaines anémies pernicieuses. Hess et Müller obtiennent des résultats semblables sur le rat. Hanke et Koessler contestent la validité de l'expérience et font intervenir une carence en vitamine anti-scorbutique. Plus récemment, Gogny, expérimentant sur le lapin, et donnant à celui-ci une alimentation propre à éviter toute critique, obtient dans la majorité des cas une anémie qui s'installe rapidement et se fixe environ à

la moitié du nombre normal des hématies. La valeur globulaire est un peu augmentée. L'examen sur lame retrouve les déformations globulaires et les normoblastes signalés par Ivao, mais Gogny insiste sur un fait important, l'existence d'une forte réticulocytose, expliquant la résistance de l'animal à la progression de l'anémie.

Origine — Répartition

La tyramine a pu être obtenue par synthèse. C'est Barger qui le premier l'a réalisée. Mais le procédé général de formation de cette base, comme pour l'histamine est donné par *la décarboxylation de la tyrosine*. Elle peut être chimique ou bactérienne comme pour l'histamine. Mais, à l'inverse de celle-ci, c'est la décarboxylation chimique qui constitue le procédé usuel de préparation de la tyramine.

Déjà en chauffant la tyrosine au-dessus de son point de fusion, on obtient des quantités appréciables de tyramine, mais si l'on chauffe sous pression réduite à 260°-270°, cette amine se sublime avec un rendement d'environ 50 % (Ehrlich, Pistschimuka).

La décarboxylation bactérienne garde cependant un intérêt historique et pratique.

Brieger le premier, lui donnant d'ailleurs le nom de mydine, a isolé cette base de cadavres en putréfaction puis de cultures typhiques sur peptone de sérum-albumine.

Ultérieurement, les recherches sur la production bactérienne de tyramine se sont développées parallèlement à celles de l'histamine et l'on a retrouvé la tyramine :

— Dans l'ergot de seigle où Barger l'attribue à l'activité du parasite, le *claviceps purpurea*, mais on peut se demander si elle ne résulte pas plutôt d'une action seconde bactérienne.

— Dans certains produits de laiterie : fromage de Cheddar, d'Emmenthal (Van Slyke, Winterstein, Ehrlich). On n'a pu y déterminer exactement le germe décarboxylant : différentes espèces du groupe *Bacillus casei* paraissent douées de cette propriété (Ehrlich).

— Dans l'intestin de l'homme et des mammifères, sous l'influence des germes de la flore intestinale (Sasaki, Berthelot).

— Dans les produits de la putréfaction par les germes communs.

Mais si cette dernière transformation de la tyrosine est d'un rendement faible, par contre, avec le *Bacterium coli* commune, sur milieux spéciaux, Barger et Walpole, ont pu obtenir la transformation de 70 % de la tyrosine. Il convient de remarquer que le milieu artificiel qu'ils emploient comporte à côté de la tyrosine et des sels minéraux une quantité appréciable de chlorure d'ammonium et importante de glycérine. L'azote et les polyalcools sont en effet nécessaires à la fermentation acide, et le milieu acide est indispensable à la décarboxylation bactérienne de la tyrosine.

Poursuivant l'étude des germes d'action élective, Henderson est parvenu avec *Bacterium lactis aerogenes* à obtenir selon la souche microbienne utilisée, la tyramine ou l'alcool du même groupe, le tyrosol.

A côté de la décarboxylation bactérienne, la tyramine peut-elle avoir comme l'histamine, une origine tissulaire ? Schuler, Bernhardt et Reindel ont récemment essayé de retrancher *in vitro* le carboxyle de la tyrosine, en présence de fragments de tissus vivants. Éliminant avec soin toute possibilité d'action bactérienne, ils ont réussi cette transformation avec le tissu hépatique. Elle s'effectue dans les meilleures conditions lorsque le fragment en expérience, se trouve en milieu légèrement acide.

Heinsen reprenant ces expériences trouve par la même méthode dans le tissu pancréatique une décarboxylase agissant électivement sur la tyrosine (et non sur la phénylalanine, l'histidine, le tryptophane). Il n'en trouve ni dans le foie, ni dans le rein, la rate, le poumon ou les muscles. Ces résultats tout récents, contradictoires, demandent à être interprétés avec prudence.

Comme l'histamine, la tyramine est donc susceptible de se former à partir de l'acide aminé correspondant. Or, l'apport en tyrosine est quotidien, important, dans l'alimentation de l'homme. A côté de quelques aliments tyraminophores (albumine d'œuf, caséine, fromages fermentés), nombreux sont les aliments tyraminogènes, comme la chair musculaire, le foie, contenant une proportion importante de tyrosine.

D'autre part, les germes aptes à réaliser cette décarboxylation sont les hôtes habituels de l'intestin de

l'homme. La stase, l'acidité du milieu intestinal sont les facteurs qui favorisent la formation active de la tyramine.

Elimination

La tyramine ainsi formée, sera partiellement éliminée par les fèces, une autre partie sera résorbée au niveau de l'intestin et introduite dans le système porte. C'est au niveau du foie qu'elle est décomposée, oxydée et on la retrouve dans les urines sous forme d'acide p-hydroxyphénylacétique (Ewins et Laidlaw) physiologiquement inactif ; ou encore, sous forme d'acide oxyphénylacéturique, ou encore en conjugaison atoxique avec le soufre. (Loeper).

Mais lorsqu'on introduit la tyramine par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, une proportion de 40 % tout au plus, est seulement retrouvée dans l'urine sous forme oxydée. Le reste est sans doute oxydé plus profondément encore sans qu'on ait pu en faire la preuve par perfusion d'organe. Cette technique montre en effet que le foie est capable de transformer la presque totalité de l'amine perfusée en acide p-oxyphénylacétique (jusqu'à un taux de 100 mgr. par heure chez le lapin), l'utérus dans une proportion moindre est capable de la même action, le poumon ne l'est pas. Il semble donc que les organes à riche innervation sympathique, ceux aussi sur lesquels la tyramine a le plus d'effet, soient susceptibles d'oxyder cette base. De tous le foie a la fonction d'arrêt primordiale.

Quant au mécanisme même de l'oxydation, on pense qu'elle se produit sous l'influence d'une oxydase (Ewins et Laidlaw, Bernheim), aérobie, inhibée par le bleu de méthylène (Flora J. Philpot).

Recherche et dosage de la tyramine

Pour déceler qualitativement la tyramine, on peut appliquer les méthodes colorimétriques employées dans la détermination des phénols, tels les réactifs de Millon, de Morner ou de Folin, dont aucun n'est spécifique.

Comme pour l'histamine, il faudra donc isoler préalablement la tyramine.

I. — Méthodes pondérales

a) Appliquant la méthode de Kossel et Kutscher (précipitation par l'acide phosphotungstique, puis par l'azotate d'argent en milieu barytique), Winterstein isole la phényléthylamine et la tyramine de la lysine, puis les sépare par cristallisation fractionnée. Ce procédé long, compliqué, entraîne des pertes importantes.

b) Barger et Walpole partent d'un extrait faiblement acidifié par l'acide chlorhydrique et séparent la tyramine de la phényléthylamine grâce à sa solubilité dans l'alcool amylique. Cette méthode, dont nous ne donnerons pas le détail, n'est pratiquement pas utilisée.

II. — Méthodes colorimétriques

On en connaît actuellement cinq qui utilisent trois types de réaction colorée. Nous distinguerons :

a) LA MÉTHODE DE HANKE ET KOESSLER.

Ces auteurs utilisent la réaction colorée que donnent divers phénols avec la solution alcaline d'acide p-diazobenzène sulfonique.

Les phénols présentant une position para libre se copulent très vite en donnant une coloration jaune, alors que ceux qui ont en p un groupe de substitution exempt de NH_2 , se copulent plus lentement avec une coloration rouge.

En solution de CO_3Na_2 , la tyrosine et la tyramine donnent une coloration rouge, virant au jaune, non proportionnelle, mais l'addition de chlorhydrate d'hydroxylamine détermine un bleu intense en rapport avec la teneur en tyrosine et en tyramine.

Pour doser cette dernière, la technique de Hanke et Koessler comporte des manœuvres supplémentaires : les phénols volatils sont éliminés par distillation, les oxy-acides aromatiques sont extraits par l'éther, la tyramine est séparée de la tyrosine par l'alcool amylique et dosée dans l'extrait amylique.

Cette technique conduit à des résultats élevés en rapport semble-t-il avec les alcools courants, cétones et aldéhydes.

b) LA MÉTHODE DE LOEPER, LESURE ET THOMAS.

Cette méthode repose sur la coloration donnée par

certaines phénols avec le réactif de Folin : l'acide phosphomolybdotungstique est partiellement réduit donnant une couleur bleu intense.

Cette réaction n'est pas spécifique et peut être donnée par des substances réductrices comme l'adrénaline, le phénol, l'acide urique. Aussi doit-on procéder préalablement à l'isolement de la tyramine. Cet isolement est réalisé dans ses premiers stades comme celui de l'histamine :

— Le produit albumineux est traité par l'alcool acétone à 1 p. 100 d'acide phosphotungstique, avec formation de phosphotungstate de tyramine soluble dans ce mélange.

— Dans le solvant, les phosphotungstates sont déplacés par la soude alcoolique, on filtre, on évapore, la tyramine est extraite par l'éther éthylique, ce dernier laisse un résidu qui, repris par quelques centimètres cubes d'eau chaude légèrement acidulée par l'acide chlorhydrique permet le titrage colorimétrique selon la méthode de Folin modifiée.

Ce procédé permet d'éliminer parfaitement la tyrosine. Facile, sensible, fidèle, il paraît suffisamment électif pour un usage clinique.

c) LA MÉTHODE DE HEINSEN ET WOLF.

Ces auteurs utilisent la réaction décrite en 1933 par Gerngross, Voss et Herfeld, selon laquelle les phénols substitués en para et conservant un H en position ortho donnent avec le 1-2 nitrosonaphtol en présence de NO^3H concentré un composé coloré en rouge.

La tyramine fait partie de ce groupe ainsi qu'un certain nombre de composés phénoliques qui peuvent se trouver dans les liquides organiques.

Après défécation du sang oxalaté par le procédé de Folin-Wu (acide sulfurique et tungstate de soude), ils séparent la tyramine des autres phénols, selon la méthode de Hanke et Koessler. L'extrait obtenu par l'extrait amylique est épuisé par l'acide sulfurique, distillé, et après neutralisation, on pratique le dosage avec le 1-2 nitrosonaphtol.

Ce procédé paraît assez électif mais fort long, il nécessite une grande quantité de sang (200 cc.) et ne peut être utilisé en pratique courante.

Müller, dans le laboratoire de Govaerts s'est efforcé de le simplifier.

d) PROCÉDÉ DE MÜLLER.

Le sérum est déféqué à l'acide trichloracétique, le filtrat concentré est alcalinisé par CO_3Na^2 , agité avec de l'alcool amylique ; après centrifugation ce dernier est décanté et additionné dans un tube à essai d'acide sulfurique normal; après agitation on laisse se rassembler l'acide au fond du tube, on en recueille à la pipette 1 cc. et on l'additionne d'une goutte de solution alcoolique de 1-2 nitrosonaphtol à 1/1.000. On porte un instant à l'ébullition et on laisse tomber une grosse goutte de NO_3H concentré (densité 1,4). Il se produit avec la tyramine une coloration rouge, fugace, que l'on peut rendre grossièrement quantitative par dilutions successives du liquide à étudier.

Cette technique, malgré son approximation, est intéressante par sa relative simplicité, elle ne nous paraît pas d'une spécificité tout à fait rigoureuse.

e) PROCÉDÉ DE SCHWARTZ ET RIEGERT :

Ces auteurs ont essayé d'appliquer à la tyramine la méthode d'adsorption qu'ils utilisent pour l'histamine.

De très fortes doses de permutite sont nécessaires pour l'adsorption intégrale de la tyramine; l'élution ne peut se faire que par l'ammoniaque N/10; après avoir chassé le gaz à température modérée, et toute trace de sérum, on fait un titrage colorimétrique avec le 1-2 nitrosonaphtol. Le degré de la réaction colorée est apprécié au colorimètre photo-électrique et comparé à une courbe d'étalonnage.

Pour éviter l'erreur due à la tyrosine, il est nécessaire d'opérer sur le sérum dilué.

Ce procédé séduisant subit cependant les critiques que l'on peut faire à toute méthode d'adsorption.

III. — Méthodes physiologiques

On a cherché à utiliser pour la tyramine (comme pour l'adrénaline), le pouvoir hypertenseur de cette base sur l'animal. Aucune méthode reposant sur ce principe ne paraît actuellement au point.

ETUDE CLINIQUE

Les observations qu'on trouvera exposées plus loin ont été, pour la plupart, recueillies à la Clinique médicale de l'hôpital Saint-Antoine. 19 d'entre elles se rapportent à des malades atteints de tuberculose pulmonaire de formes anatomiques et de types évolutifs divers : les unes ulcéro-caséuses sévères, d'autres hémoptoïques ou accompagnées de manifestations sérieuses ou de réactions allergiques particulières.

Dans tous ces cas, la recherche de l'histamine et de la tyramine a été pratiquée dans le sang suivant la méthode colorimétrique mise au point récemment par MM. Loeper, Lesure et Thomas. Dans quelques cas, la recherche des mêmes substances a pu être pratiquée dans les expectorations.

Nous rapportons à leur suite quelques observations d'affections respiratoires non tuberculeuses : suppurations broncho-pulmonaires, néoplasies, asthme, pour lesquelles les mêmes dosages ont été pratiqués.

Ces recherches ont été poursuivies dans le service de M. le Professeur Loeper à la suite d'une curieuse observation rapportée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en 1937 (1).

Il s'agissait d'un bronchectasique chez qui l'on avait été frappé de l'existence de phénomènes de vaso-

(1) Erythrose faciale d'origine pyotoxique dans les suppurations pulmonaires par MM. LOEPER, PERRAULT et Mlle BROUET-SAINTON. Séance du 2 juillet 1937.

dilatation active de la face. L'examen du sang montrait chez lui un chiffre de tyramine normal, mais une proportion d'histamine sensiblement élevée. Les mêmes recherches pratiquées dans les expectorations de cet homme donnaient des chiffres très importants pour l'une comme pour l'autre de ces deux bases aminées. Il était tentant de rapporter les phénomènes vaso-moteurs de la face à une excitation directe des terminaisons nerveuses pulmonaires plongées au contact de substances d'action physiologique considérable. Quant à la présence de bases aminées en proportion appréciable dans les expectorations, elle n'était pas inattendue : on connaît bien actuellement à la fois la richesse du tissu pulmonaire en acides aminés et les possibilités de décarboxylation bactérienne de ceux-ci, donnant naissance à l'histamine lorsqu'on part de l'histidine, à la tyramine lorsqu'on part de la tyrosine.

L'existence de ces bases aminées est-elle constante dans les expectorations ? L'aminémie s'y montre-t-elle souvent ou toujours associée ? A côté des affections qui désintègrent violemment le parenchyme pulmonaire ou provoquent un flux abondant de leucocytes, en est-il de même dans la tuberculose pulmonaire (1).

Avant de présenter les observations qui nous ont été confiées et d'exposer les conclusions qui paraissent s'en dégager, il nous paraît nécessaire de rappeler rapidement ce que l'on sait actuellement du taux

(1) Voir communication de MM. LOEPER et PERRAULT, Soc. de Biol. 22 juin 1938.

normal et des variations pathologiques de l'histamine et de la tyramine dans le sang de l'homme.

Histaminémie normale et pathologique

Depuis sa découverte l'histamine a suscité de nombreux travaux. On en a précisé l'action pharmacodynamique, on a suspecté son intervention dans quelques processus physiologiques et pathologiques et l'on s'est efforcé de reproduire expérimentalement les uns et les autres. Mais ce n'est que depuis 1935 et 1936 avec la publication de la méthode physiologique de dosage de Barsoum et Gaddum et le perfectionnement des méthodes colorimétriques, que l'étude de l'histamine chez l'homme est entrée dans une phase vraiment clinique.

HISTAMINÉMIE NORMALE.

Elle a fait l'objet des études de Barsoum, Cerqua, Pocoulé, de Marcou avec ses collaborateurs. Utilisant la méthode physiologique de dosage, les premiers trouvent dans le sang total, entre les chiffres extrêmes de 25 à 65 γ , une moyenne de 48 γ (exprimés en chlorhydrate d'histamine, ce qui correspondrait environ à 32 γ en histamine base) par litre de sang. Ces chiffres sont remarquablement fixes, ils ne varient pas avec le sexe ni avec l'âge et l'influence des repas semble nulle. Seule l'action locale du garrot a paru modifier le taux de l'histamine qui s'abaisse de moitié en 5 minutes.

Dans le sang total l'histamine paraîtrait fixée en majeure partie sur les éléments figurés (Anrep, Taalaat et Barsoum) et sur les hématies plutôt que sur les leucocytes (Marcou).

L'histamine a été également recherchée dans quelques humeurs physiologiques. On en a trouvé en particulier en proportions importantes dans la bile, confirmant ainsi les travaux de M. Loeper, dans le suc gastrique à un taux infiniment plus faible, dans le suc intestinal à un taux très variable.

HISTAMINÉMIE PATHOLOGIQUE.

L'histaminémie a été parallèlement étudiée au cours de certains états pathologiques, particulièrement dans ceux pour lesquels les éléments d'un syndrome vagomimétique pouvaient permettre de lui attribuer un rôle étiologique (Loeper et Perrault).

I. AU COURS DES DYSPNÉES PAROXYSTIQUES. — *L'asthme pur* dont le tableau clinique rappelle le bronchospasme histaminique et qu'en rapproche encore l'efficacité thérapeutique de l'adrénaline a été le premier étudié. Cerqua, Pocoulé sur un petit nombre de cas arrivent aux mêmes conclusions : l'histaminémie est normale au cours des périodes de rémission, ou peu élevée; pendant la crise le taux s'élève rapidement, atteint son maximum à la fin de celle-ci, et revient à la normale en une dizaine d'heures. Ces résultats sont contestés par Riesser qui aurait toujours trouvé une histaminémie normale chez les asthmatiques.

— *L'œdème aigu du poumon* a permis d'observer dans un cas, une élévation considérable de 900 γ (Pocoulé).

2° AU COURS DES DYSPNÉES PERMANENTES. — *Chez les emphysémateux* le taux de l'histamine est aux environs de 100 à 200 γ .

— *Chez les cardiaques* il est variable et suivrait (Cerqua) assez parallèlement l'évolution de la décompensation du cœur. L'élévation de l'histamine reconnaîtrait en partie pour cause l'anoxémie. Cette observation paraît devoir être rapprochée des expériences de Hermann sur les propriétés vasodilatatrices du sang des asphyxiques.

3° AU COURS DES LÉSIONS TÉGUMENTAIRES. — L'élévation de l'histamine a été constatée dans le sang cliniquement chez les brûlés (Barsoum et Gaddum, Donnéve) après avoir été prouvée expérimentalement. Il n'en serait pas de même pour les éruptions telles que le zona, où l'histaminémie a été trouvée normale.

Dans l'*urticaire*, l'histaminémie est élevée. Il nous paraît superflu d'insister sur ce fait dont l'interprétation varie mais dont la constance est actuellement admise (Loeper, Fiessinger).

4° DANS LES AFFECTIONS HÉPATIQUES. — M. Loeper s'est avec ses élèves depuis longtemps préoccupé d'étudier l'existence et les variations de l'aminémie. Il a remarqué l'élévation du taux de l'histamine dans le sang comme dans l'ascite ou les liquides d'œdème

de tels malades. Cette élévation qui n'est pas absolument constante s'observe surtout au cours des poussées aiguës ictéro-ascitiques ou ictéro-œdémateuses et suit grossièrement une évolution parallèle à celle de la maladie.

Fiessinger utilisant la méthode un peu moins sensible de Schwartz et Riegert à la permutite, ne confirme pas absolument ces observations.

5° DANS CERTAINES AFFECTIONS DIGESTIVES et particulièrement dans les intoxications où l'état nauséeux, les troubles sudoraux et sécrétoires, l'instabilité du pouls rappellent l'excitation vagale, on a prouvé dans le sang l'existence d'un chiffre élevé d'imidazols (Loeper, Perrault et Lesure).

6° DANS LES AFFECTIONS FÉBRILES, sans préjuger de leur étiologie, Cerqua, Pocoulé ont observé habituellement une histaminémie basse de l'ordre de 15 à 20 γ .

7° DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE Riesser trouve un chiffre normal.

L'histamine ne paraît pas avoir été fréquemment recherchée dans les expectorations. Cependant Riesser en signale la présence, non seulement dans l'expectoration des asthmatiques, mais aussi en dehors de l'asthme, d'autant plus abondante que les crachats paraissent plus nettement purulents et particulièrement dans le pus d'origine tuberculeuse.

Fortunato, au contraire, ne trouve pas d'histamine dans les expectorations non tuberculeuses.

Tyraminémie normale et pathologique

L'étude de la tyramine dans le sang de l'homme sain ou malade, n'a pas bénéficié comme celle de l'histamine, d'une méthode de dosage physiologique susceptible de séduire les cliniciens et de multiplier leurs recherches.

Etudié par réaction colorimétrique, le taux habituel de la tyramine sanguine de l'homme normal a été fixé par M. Loeper aux environs de 2 mgr. par litre de sérum.

Malgré la rareté des documents publiés sur les variations physiologiques de l'indice de tyramine qui paraît assez stable, on doit encore considérer comme normales les fluctuations comprises entre 1,5 et 2,5 ou même 3 mgr.

Les variations de la tyramine ont surtout été recherchées au cours des néphropathies et particulièrement *au cours des néphrites hypertensives*. L'hypothèse d'un mécanisme humoral de l'hypertension n'est pas récente. Bright y faisait allusion, Abelous puis Bain trouvaient dans l'urine des substances aminées hypertensives, la théorie humorale s'affirmait avec l'hypersurréalisme (Vaquez). L'adrénaline cependant ne répond pas à toutes les objections et l'on cherche, on manie une substance pressive dans le sang des hypertendus pâles (Volhard). Adler suspecte une amine et il faut arriver aux travaux de Heinsen et Wolf en Allemagne, de Loeper en France qui presque simultanément démontrent au cours de certaines

hypertensions un chiffre élevé de tyramine sanguine.

Heinsen et Wolff affirment qu'elle est spécifique de l'hypertension pâle et manque dans les autres hypertensions comme dans les néphrites aiguës. Ils pensent le prouver en constatant que la ligature de l'artère rénale entraîne chez le chien parallèlement de l'hypertension et une élévation de la tyramine sanguine. Ces faits sont contestés tant sur le plan clinique qu'expérimental par Enger et Arnold.

Dans les affections du foie M. Loeper observe une augmentation du taux de la tyramine du sang, modérée dans les hépatites fixées où elle ne dépasse guère 4 mgr., élevée dans les hépatites évolutives, et les variations de la courbe de « l'index tyramine » suivent assez fidèlement les modalités évolutives de la maladie.

On trouve également des chiffres élevés de cette base dans les liquides d'ascite et d'œdème.

Dans le sang des cancéreux on a observé une élévation de la tyramine de 3 à 8 mgr.

Dans le sang des asystoliques on n'observe guère que des proportions de 2 à 3 mgr.

La tyraminémie ne paraît pas avoir été étudiée dans les affections des voies respiratoires en dehors de l'observation publiée par M. Loeper.

Nous ne connaissons pas de recherches concernant la teneur en tyramine de l'expectoration. On pense cependant (Lichtwitz) que l'albumine des expectorations est dégradée par les ferments protéolytiques

des leucocytes. Et les produits de cette dégradation seraient particulièrement des albumoses secondaires dans la gangrène pulmonaire, la bronchectasie, la pneumonie à sa défervescence et les diverses formes anatomiques des tuberculoses pulmonaires. La tyrosine et la leucine se verraient dans les bronchectasies, les bronchites putrides et la gangrène pulmonaire.

Choix d'une technique de dosage

Dans les observations que nous présentons, on a toujours recherché parallèlement l'histamine et la tyramine.

Si leur procédé général de formation est le même, si l'une et l'autre dérivent de l'acide aminé correspondant, et si l'on peut voir pour l'une comme pour l'autre cette transformation se faire dans l'organisme même sous l'influence d'une modification de l'équilibre chimique ou par l'effet d'une bactérie, ces deux amines n'en ont pas moins des actions diverses, presque opposées, bien schématisées par M. Loeper :

— l'une est « avant tout hypotensive, vaso-dilatatrice, myotique, exsudative, hypersécrétante, hypoglycémiant et enfin léiotonique ».

— l'autre est « hypertensive, plutôt mydriatique et hyposécrétante, elle est moins léiotonique ».

En un mot, l'histamine dans l'ensemble est vagomimétique alors que la tyramine est sympathomimétique, avec quelques différences d'action cependant, la première agissant directement semble-t-il sur les fibres lisses, la seconde au contraire, comme les amines de son groupe, par l'intermédiaire du sympathique.

Mais si les effets de ces deux substances injectées séparément paraissent opposés, ainsi en ce qui concerne l'hypotension, et l'hypertension leur association n'est pas un simple balancement mécanique d'actions contraires : « l'histamine décapite la tyramine sans lui enlever cependant son rôle d'excitant vasculaire ».

Désireux d'étudier simultanément l'histamine et la tyramine, on ne pouvait hésiter longtemps sur le choix d'une technique de dosage. Il fallait pour une étude clinique une méthode avant tout simple, facile, rapide ne nécessitant qu'une quantité de sang modérée, permettant l'isolement des deux bases à partir du même échantillon et cependant suffisamment précise.

La méthode colorimétrique de Loeper, Lesure et Thomas nous paraît répondre à ces désirs. Ces auteurs ayant perfectionné récemment leur procédé antérieur, nous en rappelons ci-dessous la technique actuelle.

TECHNIQUE

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit 20 cm³ de sérum, 100 cm³ d'un réactif (A. I. P.). Le réactif A. I. P. s'obtient en mélangeant à parties égales de l'acétone et de l'alcool isopropylique ; dans 100 cm³ de ce mélange, on fait dissoudre 0 gr. 500 d'acide phosphotungstique et on ajoute 2 cm³ HCl/N.

Après une légère agitation, le ballon est mis au bain-marie (sans que l'eau bouillante touche le fond du

ballon) et on laisse deux à trois minutes dès que l'acétone a commencé à distiller. On laisse refroidir.

Le mélange froid est filtré à la trompe et passe facilement, on lave le précipité avec 10 ou 15 cm³ d'alcool-acétone.

Le filtrat total obtenu est distillé à faible température et quand il ne reste plus que 5 cm³ de résidu aqueux (apporté par l'eau du sérum), on termine l'évaporation au bain-marie ou à l'étuve au-dessous de 100°, très lentement, et l'on déplace les phosphotungstates par quelques centimètres cubes de NaOH/N alcoolique jusqu'à réaction alcaline. On termine la dessiccation complètement.

Le résidu est introduit dans une cartouche avec du sable et du sulfate de soude anhydre dans un micro-Kumagava et on procède à l'extraction pendant quelques heures à l'éther.

L'éther distillé laisse un résidu qui est repris par quelques centimètres cubes d'eau chaude légèrement acidulée par HCl (5 cm³ maximum).

Le titrage de la tyramine, ou plutôt de l'indice de tyramine est effectué colorimétriquement par le réactif phosphomolybdotungstique dont la formule est la suivante :

Tungstate de sodium	6,6
Molybdate de sodium	4,8
Eau distillée	15,0
Pyrophosphate de sodium	26,0
Eau distillée .	50,0
HCl officinal .	25,0

mélange que l'on soumet à l'ébullition pendant 6 heures dans un appareil à reflux et dont on parfait le volume à 200 cm³.

On opère le titrage comme il suit :

— Solution à doser : 5 cm³.

— Réactif : 0 cm³ 5.

— Solution CO³Na² (saturée) : 15 cm³.

Pour un étalon de 0 mg. 1 par cm³.

L'étalon étant constitué par une solution de chlorhydrate de tyramine.

Sur la même cartouche ayant subi le traitement étheré, on procède à la deuxième extraction (chloroformique) à chaud, qui dissoudra l'histamine (imidazols).

Le chloroforme chassé par distillation laisse un résidu qui sera dosé par la réaction de Pauly.

Dosage. — Ce résidu étant repris avec de l'eau acidulée par quelques gouttes HCl/N, sans dépasser un volume de 5 cm³, on ajoute 5 cm³ de réactif diazo (1) et on complète à 15 cm³ avec la solution saturée de carbonate de soude. On titre comparativement avec l'étalon R. C. M. O. (2).

(1) *Formule du réactif de diazotation :*

A. — Dissoudre 4 gr. 50 d'acide sulfanilique dans 5 cc. de ClH à 37 % (d = 1,19) dans une fiole jaugée de 500 cm³, ajouter eau distillée q.s.p. 500 cm³.

B. — Dissoudre 25 gr. de nitrite de sodium dans l'eau distillée et diluer à 500 cm³.

Prendre 1 cm³ 5 de A et 1 cm³ 5 de B, les verser dans une fiole de 50 cm³, mettre celle-ci au bain de glace pendant 5 minutes; ajouter alors de l'eau distillée q.s.p. 50 cc., remettre au bain de glace où on conservera le réactif.

Ne pas employer ce réactif avant de l'avoir laissé au moins 15 minutes au bain de glace. Préparer d'ailleurs ce réactif le jour même de l'emploi.

(2) *Préparation et titrage de l'étalon :*

En raison de l'instabilité des étalons constitués avec le chlorhydrate d'histamine lui-même, nous avons fait usage du colorant artificiel que HANKE et KÖSSLER ont appelé R.C.M.O. (rouge congo et méthyl orange) dont la formule est la suivante :

Solution a : 2 gr. 50 de rouge congo (Grubler) desséché dans le vide sont mélangés à 50 cc. d'alcool absolu, puis on ajoute de l'eau distillée q.s.p. 500 cc.

Solution b : 0 gr. 50 de méthyl orange (Grubler) desséché dans le vide sont dissous dans l'eau distillée et diluée exactement à 500 cc. L'indicateur s'obtient en prenant 1 cc. de la solution a et 1 cc. 10 de la solution b qu'on verse dans 250 cc. d'eau distillée (il ne faut

On obtient par cette méthode deux chiffres, celui de l'extraction chloroformique titré par la réaction de Pauly est exprimé en chlorhydrate d'histamine, celui de l'extraction étherée en chlorhydrate de tyramine.

On appelle le premier indice d'imidazol ou d'histamine, le second indice de tyramine.

On n'a pas en effet la prétention de doser toute l'histamine et seule l'histamine, toute la tyramine et seule la tyramine. Il s'agit d'une réaction colorée, réaction de groupe, qui nécessite la séparation préalable des substances douées du même pouvoir. Mais s'il est souhaitable que cet isolement soit aussi parfait que possible, il ne faut pas qu'il soit obtenu par des manœuvres trop violentes susceptibles de détruire l'architecture délicate des substances protéiques et de faire disparaître tout ou partie du produit que l'on cherche à doser.

Nous voyons à cette méthode, basée sur la formation de phosphotungstate soluble l'avantage sur les autres procédés colorimétriques : d'être moins bru-

pas mélanger directement a et b non dilués). On complète enfin à 500 cc. avec l'eau distillée.

Les opérations sont faites à côté du colorimètre et avec le plus de rapidité possible, on observant l'ordre suivant :

Solution de chlorhydrate d'histamine à 0 mmgr. 1 p. 5 cm ³ .	5 cc3
Solution sulfanilique.	1 cc3
Solution de nitrite de sodium 1 p. 100.....	1 cc3
Eau distillée.	3 cc3
Puis ajouter en filtrant goutte à goutte la solution saturée de carbonate de soude	5 cc3

Le second godet du colorimètre renferme la solution colorante qui pourra ainsi être ajustée par rapport à la solution titrée d'histamine.

tale que la défécation trichloracétique ou l'hydrolyse chlorhydrique, plus pratique parce que nécessitant moins de sang et de manœuvres que la méthode de Heinsen et Wolf.

Elle est peut-être moins séduisante que la méthode physiologique de Barsoum et Gaddum. L'une et l'autre prêtent à la critique, si l'une dose colorimétriquement avec l'histamine une petite proportion d'imidazol, on peut se demander si l'autre ne voit pas ses résultats faussés par des substances peut-être chimiquement différentes mais d'action physiologique voisine. Les résultats de ces deux procédés ne peuvent être superposables. De plus, on ne dispose pas actuellement de méthode physiologique de dosage de la tyramine.

C'est pour sa simplicité que nous avons adopté la méthode colorimétrique. Nous la croyons d'approximation suffisante pour son usage en clinique. Il suffit de savoir :

1° Que nous exprimons sous le nom d'indice d'histamine et d'indice de tyramine l'équivalent en chlorhydrate d'histamine et de tyramine de bases aminées aussi sélectionnées que possible par une préparation méthodique.

2° Que la sensibilité de la méthode est de l'ordre de 1 γ par cm^3 environ pour les imidazols, elle ne permet pas d'apprécier l'histamine qui peut se trouver normalement dans le sang, ni ses faibles variations physiologiques : quelques dizaines de γ par litres nous donnent un indice néant, 100 à 200 γ se tra-

duisent par l'expression traces et il en faut plusieurs centaines pour déterminer une coloration titrable.

La sensibilité en ce qui concerne l'index de tyramine paraît plus élevée.

Recherches préliminaires

C'est avec la technique même appliquée au dosage clinique que MM. Lesure et Thomas ont bien voulu pratiquer quelques études préliminaires.

Elles portent :

— sur la recherche des bases aminées dans le bacille de Koch ;

— sur leur développement lors de la culture du bacille sur milieu riche en tyrosine et en histidine ;

— sur leur dosage comparatif dans les poumons d'animaux de laboratoire tuberculisés ou non.

I.— LE BACILLE DE KOCH.

Les protéides bacillaires contiennent divers acides aminés : l'arginine est de tous celui que l'on trouve aux taux les plus élevés, mais à côté de celui-ci il existerait 1 gr. 35 d'histidine, et 0 gr. 96 de tyrosine pour 100 gr. selon Kempf Campbell, chiffres voisins de celui que donnent Furth et Fischer (1 gr. 4 de tyrosine) alors que Johnson et Brown déterminent par la méthode de Van Slyke un chiffre de 11 gr. 48 pour cent d'histidine. Aucun de ces auteurs ne fait mention de bases aminées.

La recherche de celles-ci a été pratiquée dans les conditions suivantes :

La culture bacillaire malaxée en présence de quelques gouttes d'HCl/N est précipitée par l'alcool acétone phosphotungstique suivant le procédé habituel. Après hydrolyse et filtration, l'extrait sec traité successivement par l'éther et le chloroforme chaud n'a pas donné les réactions colorées de l'histamine ni de la tyramine.

Le corps microbien du bacille de Koch contient les acides aminés nécessaires à la formation de la tyramine et de l'histamine, mais ne présente pas ces bases à l'état préformé en proportions dosables par le procédé colorimétrique.

II. — CULTURES BACILLAIRES.

Des cultures ont été pratiquées sur divers milieux naturels riches en acides aminés. Elles ont donné les résultats suivants :

a. — *Sang glycériné* :

	T. témoin	T. ensemencé
Index d'histamine	18	16
Index de tyramine	30	25

b. — *Foie de veau* :

Index d'histamine	7	8
Index de tyramine	27	28

La culture du bacille n'amène pas de modification très sensible dans la teneur du milieu en bases aminées.

Dans les conditions de l'expérience ils ne paraissent pas jouir de propriétés décarboxylantes *in vitro*.

III. — POUMON.

La recherche et le dosage de l'histamine et de la tyramine ont été pratiquées sur 4 lots de poumons de cobayes.

En ce qui concerne le poumon tuberculeux, nous avons utilisé des animaux inoculés d'une souche humaine de virulence modérée laissant à l'animal une survie suffisante pour voir se développer chez lui des lésions de tuberculose pulmonaire importante.

Nous avons trouvé les chiffres suivants :

— Poumon normal.

Indice d'histamine : 0

Indice de tyramine : 5

— Poumons tuberculeux. (1^{er} lot).

Indice d'histamine : 7

Indice de tyramine : 18

— Poumons tuberculeux (2^e lot).

Indice d'histamine : 6,2

Indice de tyramine : 14,7

— Poumons congestifs.

Indice d'histamine : 4

Indice de tyramine : 6

On peut en conclure qu'il existe en cas de tuberculose pulmonaire une élévation importante de la tyramine dosée dans le tissu pulmonaire (sa valeur est presque triplée), une élévation également sen-

sible de l'histamine qui de indosable devient accessible au titrage colorimétrique.

Dans le poumon congestif on note l'apparition d'histamine, la tyramine n'étant guère modifiée.

Nous avons cherché à savoir quelle pouvait être dans les dosages pratiqués à la Clinique Médicale de St-Antoine, l'action de la protéolyse dans les produits organiques entre le moment de leur prélèvement et le dosage pratiqué au laboratoire.

Deux dosages comparatifs ont été faits sur deux échantillons du même sang (il s'agissait d'une néoplasie), l'un immédiatement, l'autre après trois jours d'étuve à 37°. Ils nous ont donné :

le premier

Indice d'histamine : 1,2

Indice de tyramine : 6

le second

Indice d'histamine : 1,4

Indice de tyramine : 6,3

Variation qui nous paraît pouvoir être négligée.

Sans doute peut-on reprocher à ces recherches complémentaires de n'avoir pas une rigueur scientifique absolue.

— la technique n'est peut-être pas assez sensible pour déceler dans les corps microbiens une proportion infime de bases aminées.

— les milieux naturels sur lesquels le bacille de Koch a été cultivé ne permettent pas d'apprécier exactement le degré de la transformation aminée

comme les milieux artificiels de composition connue.

On ne peut leur enlever le mérite d'être comparatives et ce fait seul importe :

— par la méthode appliquée en clinique nous n'avons pas décelé de bases aminées dans les corps microbiens du bacille de Koch.

— par la même méthode nous n'avons pas noté de modification sensible du taux de ces bases dans les milieux de culture naturels contenant de l'histidine ou de la tyrosine.

— par la même méthode nous avons trouvé un taux d'histamine plus élevé dans le poumon congestif que dans le poumon normal et un taux d'histamine et de tyramine plus élevé encore dans le poumon tuberculeux que dans le poumon congestif.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les observations ont été réparties en plusieurs groupes :

- les tuberculoses ulcéro-caséuses sévères et dans l'ensemble anergiques.
- les tuberculoses hémoptoïques.
- les tuberculoses avec réaction séreuse.
- les tuberculoses allergiques ou à manifestations cutanées.
- les suppurations bronchopulmonaires.
- les néoplasies.
- l'asthme.

Nous les envisagerons successivement.

Tuberculoses ulcéro-caséuses sévères

Elles constituent le groupe le plus important de nos observations et ont trait, pour la plupart, à des malades atteints de formes d'allure broncho-pneumonique, largement ulcérées, réalisant l'aspect classique de la phtisie à sa troisième période.

D'évolution inexorable, elles sont le plus souvent d'une seule tenue.

Voici ces observations résumées :

OBS. 1. - *Tuberculose ulcéro-caséeuse récente, étendue, inexorable.*

Bin... Marcel, 24 ans, agent du Service Hospitalier, est admis salle Dieulafoy le 4 octobre 1937. Il s'agit d'un homme dans les antécédents personnels, héréditaires, collatéraux duquel on ne retrouve aucune notion de tuberculose. Après 5 ans de séjour au Maroc, il a pris son service hospitalier il y a moins d'un an. Au mois de septembre, il se plaint d'asthénie, d'anorexie, tousses et crache un peu. Un mois plus tard, à son admission, l'état général est déjà très médiocre. La température oscille entre 37°5 et 39°. L'appétit est nul. Poids 40 kgs. La toux est fréquente, l'expectoration encore modérée, mais les signes physiques déjà très importants ; souffle cavitaires sous-claviculaire, râles sous-crépitaux dans toute l'étendue du champ pulmonaire droit. Le côté gauche paraît indemne. La radiographie montre un évidement du sommet et des images en mie de pain respectant seulement l'extrême base à droite ; du côté gauche, transparence normale du parenchyme, mais tractus cléido-hilaires et quelques ponctuations légères para-hilaires. Expectoration bacillifère. Tension artérielle 10-6.

L'examen du sang, le 5 octobre montre :

Indice d'histamine : néant.

Indice de tyramine : 3,2.

L'évolution se poursuit inexorable. Bilatéralisation, hécitité, diarrhée, amaigrissement de 12 kgs, mort au 5^e mois avec des signes méningés discrets.

OBS. 2. - *Tuberculose ulcéro-caséeuse étendue, inexorable.*

Bou... André, 35 ans, est admis salle Brissaud, le 6 novembre dans un état de cachexie avancée. La température oscille largement de 37° à 39°5. Les sueurs sont abondantes, l'anorexie totale, l'amaigrissement extrême.

Poids : 41 kg. L'auscultation montre des râles bulleux disséminés dans toute l'étendue des deux poumons. La radiographie, un aspect de broncho-pneumonie tuberculeuse envahissant la totalité des deux poumons avec une large spéléonque du sommet droit. Tension artérielle 10-6. Laryngite, diarrhée. Expectoration très riche en bacilles.

L'examen du sang donne le 8 novembre 1937 :

Indice d'histamine : traces;

Indice de tyramine : 4,8.

Décès le 9 novembre.

OBS. 3. — *Tuberculose ulcéro-caséuse récente, étendue, inexorable.*

Cui... Adrien, 33 ans, est admis à St-Antoine le 10 décembre 1937. Depuis un mois environ il se plaint de fatigue, d'anorexie, de sueurs nocturnes; il a beaucoup maigri. A l'examen son état général apparaît très médiocre : la température est à 39°, variable, désarticulée, la toux fréquente, l'expectoration assez abondante, purulente, riche en bacilles de Koch. L'examen montre des râles bulleux aux deux sommets; la radiographie met en évidence des excavations aux deux sommets, la moitié supérieure des deux champs pulmonaires est obscurcie de nombreuses taches floues inégales. Tension artérielle 10 1/2-6. Poids 53 kg.

L'examen du sang, le 21 décembre donne les résultats suivants :

Indice d'histamine : néant;

Indice de tyramine : 3,8.

La température à cette date tend à se stabiliser vers 38°5. La mort survient 8 jours plus tard.

OBS. 4. — *Tuberculose ulcéro-caséuse, étendue, inexorable.*

Les... Albert, 35 ans, est admis salle Brissaud le 26 no-

vembre 1937, pour une tuberculose pulmonaire ouverte d'allure grave.

Le début apparent de la pneumopathie ne paraît pas très ancien; un épisode pulmonaire que l'on a qualifié de grippe, mais la toux qui s'était installée, la fièvre ont persisté, l'amaigrissement s'est accentué, la déchéance organique est devenue profonde et au bout de trois mois de maladie, lorsque nous l'examinons, on est frappé par l'amaigrissement extrême, l'appétit nul et la diarrhée. La température dessine de grandes oscillations entre 37°5 et 39°, irrégulières, avec quelques rémissions passagères. La dyspnée absente au repos, apparaît au cours des quintes de toux, celles-ci sont nombreuses et ramènent une expectoration abondante (100 à 150 gr. par jour de pus mélangé, semble-t-il, à des sécrétions abondantes). L'examen montre de nombreux B.K. La radiographie donne l'image d'une broncho-pneumonie tuberculeuse avec excavation apicale confirmant l'examen physique des deux poumons. La tension artérielle est de 9-5 1/2.

L'examen du sang donne :

— le 13 décembre 1937 :

Indice d'histamine : néant;

Indice de tyramine : 3,5.

— le 23 décembre 1937 :

Indice d'histamine : néant;

Indice de tyramine : 3,1.

Dans les expectorations on trouve :

— le 13 décembre 1937 :

Indice d'histamine : 5,6;

Indice de tyramine : 9,4.

— le 23 décembre 1937 :

Indice d'histamine : 11,7;

Indice de tyramine : 19,5

Le malade est décédé le 19 janvier 1938.

OBS. 5. — Tuberculose ulcéro-caséuse étendue.

Bre... Marcel, 37 ans, entre à l'hôpital St-Antoine, le 2 décembre 1937, pour une tuberculose pulmonaire dont le début remonterait à deux ou trois mois. Son état général actuel est médiocre. Température 38°5, poids 62 kg., anorexie, fonctions digestives normales. L'expectoration purulente est abondante, richement bacillifère. L'auscultation montre des râles humides consonnants bilatéraux. La radiographie : un aspect en mie de pain de la totalité du poumon droit où l'on peut discerner plusieurs cavernules. A gauche, dissémination d'aspect miliaire. Il existe une laryngite avec infiltration des ary-ténoïdes et de l'épiglotte. *L'examen du sang*, le 7 décembre donne les chiffres suivants :

Indices d'histamine : traces;

Indice de tyramine : 4,4.

L'évolution paraît devoir être sévère. Le malade sort sur sa demande quelques jours plus tard.

OBS. 6. — Cirrhose, cachexie, bacillose pulmonaire.

Pat... Marie, 59 ans, est admise salle Chauffard, le 17 janvier 1938. Ethylique avérée, elle présente depuis 6 mois des vomissements postprandiaux et a vu en même temps son ventre augmenter de volume. A son admission c'est le tableau classique d'une cirrhose ascitique avec œdème des membres inférieurs. Son amaigrissement est extrême, particulièrement visible au thorax et aux membres supérieurs, et malgré son hydropisie elle ne pèse que 54 kg. La température oscille de 37°5 à 38°5. La tension artérielle de 18-9 au Vaquez à son entrée s'abaisse en quelques jours pour se fixer à 12-7. L'urobilinurie est abondante, l'urée à 0 gr. 26.

L'examen pulmonaire montre un souffle expiratoire, de la pectoriloquie haute et aphone, des râles bulleux après la toux au sommet droit. La radiographie confir-

me l'atteinte parenchymateuse et montre dans la région intercléido-hilaire droite et à la partie moyenne du poumon du même côté des opacités floues, inégales. A gauche : taches obscures rétro-claviculaires.

L'examen répété de l'expectoration reste cependant négatif.

L'examen du sang montre :

Indice d'histamine : traces;

Indice de tyramine : 7.

L'épreuve de la galactosurie provoquée donne les chiffres suivants :

	volume urinaire	galactose ‰	galactose éliminé
1 ^{er} échantillon	20 cc.	8,34	0,16
2 ^e échantillon	75 cc.	6,43	0,48
3 ^e échantillon	90 cc.	traces	traces
4 ^e échantillon	110 cc.	0	0

Décès le 24 février 1938.

OBS. 7. — *Lobite excavée.*

Sou.. Jean, 23 ans, menuisier. Est admis le 25 novembre 1937, salle Dieulafoy. Depuis le mois d'octobre, fatigué, il tousse et s'est mis à cracher. Son asthénie croissante l'oblige à suspendre son travail et lorsqu'on l'examine un mois plus tard, il s'agit d'un homme de corpulence moyenne, pesant 74 kg. paraissant en bon état général. Sa température est à 37°5, avec de faibles variations. L'appétit est bon, les digestions normales. La toux modérée ramène une expectoration nummulaire très riche en bacilles de Koch. A l'examen le sommet droit est mat, la respiration soufflante à ce niveau, des bruits adventices apparaissent après la toux. La radiologie montre une opacité globale du lobe supérieur droit dans laquelle on discerne un contour cavitare. La limite inférieure nette en dehors, est imprécise au voisinage du hile.

L'examen du sang montre le 30 novembre 1937 :

Indice d'histamine : traces;

Indice de tyramine : 4,1.

Un pneumothorax est créé le 6 décembre, électif, mais un système de brides entraîne une pleuroscopie, section partielle pariétale, suites normales. Le malade part en sanatorium le 15 mai 1938. Sa température est alors de 37°3, son état général satisfaisant, son expectoration encore bacillifère.

OBS. 8. — *Pneumonie tuberculeuse* (obs. recueillie dans le service du Dr DECOURT).

Fei... Clarisse, 33 ans, originaire de la Haute-Savoie, est venue pour la première fois à Paris, en novembre 1937. Elle y exerce un travail fatigant dans des conditions d'hygiène et d'alimentation médiocres. Au mois d'avril 1938, elle est admise à Lariboisière pour un syndrome pulmonaire dont les premiers symptômes datent de deux mois : anorexie, toux, frissonnements, élévation de température, ils sont allés en s'accroissant jusqu'à l'heure actuelle. Et l'on examine une femme amaigrie, dyspnéique, cyanosée, aux sueurs abondantes, dont la température est en plateau à 40°. Son appétit est médiocre. Depuis deux mois elle n'a plus revu ses menstrues. Elle tousse peu, et expectore chaque jour environ 50 gr. de crachats muco-purulents. L'examen montre une matité totale du côté droit avec exagération des vibrations et souffle tubaire dans la région sous-épineuse. La base présente de nombreux râles sous-crépitaux et bulleux. La radiographie permet de voir un obscurcissement presque complet des trois-quarts inférieurs du poumon droit, respectant seulement l'apex et le bord du champ pulmonaire. A gauche on note trois groupes de petites calcifications apicales et une calcification de la base. La tension artérielle est de 12-7. Un pneumothorax est tenté qui échoue. La tempé-

rature cependant s'abaisse pour se fixer autour de 38° au bout d'un mois.

Quelques examens ont été pratiqués :

— la cuti-réaction est fortement positive.

— le réflexe oculo-cardiaque est normal (— 8);

— l'examen de l'expectoration: placards endothéliaux, (cellules jugales), cellules alvéolaires, quelques polynucléaires peu nombreux, peu altérés. Flore microbienne réduite: pneumocoques, rares microbes de surinfection, catarrhalis, quelques bâtonnets Gram +, assez nombreux bacilles de Koch prenant mal le colorant.

— numération globulaire :

Hématies. 3.750.000

Leucocytes. 8.400

Hémoglobine. 70 %

Pourcentage leucocytaire :

— polynucléaires neutrophiles. 80

— lymphocytes. 4

— moyens mononucléaires. 9

— grands mononucléaires. 7

Recherches de bases aminées :

— dans le sang :

Indice d'histamine : 2,8;

Indice de tyramine : 3,6.

— dans les expectorations :

Indice d'histamine : 14,3;

Indice de tyramine : 9,6.

OBS. 9. — *Tuberculose ulcéro-caséeuse étendue, sévère surinfectée* (observation recueillie dans le service du Dr DECOURT).

Paq... Louis, charretier est un homme de 26 ans, dans les antécédents héréditaires et collatéraux duquel on ne trouve aucune notion de tuberculose. Ses antécédents personnels sont nets jusqu'en 1933. A cette époque, il

fait une première manifestation d'allure aiguë, dont la nature tuberculeuse est révélée au bout de trois semaines par la présence de bacilles de Koch dans son expectoration purulente. Un mois plus tard, en août 1933, un pneumothorax gauche est pratiqué, entretenu ambulatoire, la bacilloscopie devient négative malgré une adhérence du sommet, le poids se stabilise à 63 kg. Mais au mois de mars 1934, du liquide apparaît dont le niveau s'élève rapidement et les signes fonctionnels qu'il entraîne nécessitent la ponction. Le pneumothorax est abandonné finalement en janvier 1936. La chrysothérapie s'y substitue et le malade considéré sinon comme guéri, tout au moins comme stabilisé, est autorisé à la fin de 1937 à reprendre son travail. Pendant deux mois, il exerce le métier fatigant de couvreur. L'anorexie apparaît puis l'asthénie, la fièvre, les sueurs qui nécessitent à nouveau son hospitalisation. Il est admis à Lariboisière le 3 mai, son état général est très médiocre : la température irrégulière, entre 38 et 39°, dessine parfois des paliers à 38°, coupés de clochers à 40°, de la diarrhée, des sueurs abondantes, le poids est descendu à 56 kg. Les signes fonctionnels sont également importants, la toux fréquente, l'expectoration importante, purulente, épaisse, homogène, de 150 à 200 gr. par jour. L'examen du thorax montre de gros signes de ramollissement dans toute l'étendue du poumon gauche. A droite quelques râles sous-crépitaux dans la zone para-hilaire. La radiographie montre du côté gauche : l'obscurcissement total de la base avec évidemment apical et attraction de la trachée. A droite, une petite ombre diffuse, cléido-hilaire avec accentuation de la trame. La tension artérielle est à 11-6. Notons l'existence d'un hippocratisme digital.

La cuti-réaction est faiblement positive.

Le réflexe oculo-cardiaque est inversé (+ 12).

L'examen de l'expectoration montre de nombreux po-

lynucéaires pour la plupart altérés, quelques cellules endothéliales, une flore microbienne variée où dominent le pneumocoque, le catarrhalis, le tétragène. Les bacilles de Koch sont très nombreux : 8 par champ, longs, irréguliers, granuleux.

La numération globulaire est pratiquée le 7 mai :

— globules rouges.	4.420.000
— globules blancs.	18.000
— hémoglobine.	80 %

Pourcentage leucocytaire :

— polynucléaires neutrophiles.	76
— polynucléaires éosinophiles	1
— lymphocytes.	5
— moyens mononucléaires.	13
— grands mononucléaires.	5

L'examen du sang (le 19 mai) après trois injections de térébenthine ozonisée donne :

Indice d'histamine : 1,5;

Indice de tyramine : 5,8.

Dans les expectorations on trouve :

Indice d'histamine : 6,6;

Indice de tyramine : 18,2.

OBS. 10. — *Tuberculose ulcéro-caséeuse avancée, inexorable, anémie et polynucléose.*

Haut... Julien, 54 ans, entre à l'hôpital St-Antoine le 7 février 1938, se plaignant de toux, d'expectoration, d'amaigrissement développés en quelques mois à la suite d'un « coup de froid ». A son admission, l'état général paraît extrêmement médiocre : dyspnée, amaigrissement, sueurs abondantes, anorexie, poids : 54 kg. Le malade présente une expectoration abondante, purée de pois, très riche en bacilles. L'auscultation montre des râles adventices diffus, importants, dominant à gauche. La radiographie les confirme par un aspect de broncho-pneu-

monie tuberculeuse en mie de pain, bilatérale, diffuse, avec quelques cavernes apicales. La température est hectique. La tension artérielle 11-6. La numération globulaire donne :

Globules rouges.	3.080.000
Globules blancs.	15.000
Hémoglobine %.	65

Pourcentage leucocytaire :

— polynucléaires neutrophiles.	87
— lymphocytes.	8
— grands mononucléaires.	5

L'examen du sang donne les chiffres suivants :

Indice d'histamine : 4,1;
Indice de tyramine : 13,4.

Dans les expectorations on trouve :

Indice d'histamine : 16;
Indice de tyramine : 28.

Evolution inexorable. Décès trois semaines plus tard.

Si nous résumons les recherches pratiquées chez ces malades, nous obtenons le tableau suivant :

OBS. N°	Histamine	Tyramine	T.A.	Observations
1	0	3,2	10-6	Br.-Pn.
2	traces	4,8	10-6	Br.-Pn.
3	0	3,8	10,5-6	Br.-Pn.
4	0	3,5	9-5,5	Br.-Pn.
	0	3,1		diarrhée
5	traces	4,4		Br.-Pn.
6	traces	7,2	12-7	Cirrhose
7	traces	4,1		Lobite
8	2,8	3,6	12-7	Pn. massive
9	1,5	5,8	11-6	Polynucléose
10	4,1	13,4	11-6	Polynucléose

On voit que les cinq premiers cas concernent des malades atteints de tuberculose caséeuse rapidement

évolutive, bilatérale, présentant presque tous des sueurs abondantes et une température hectique. L'indice d'histamine chez eux est sensiblement nul, l'indice de tyramine en moyenne de 3,8, donc légèrement supérieur à la normale sans que ce chiffre s'accompagne d'hypertension (moyenne 10-6).

Dans le sixième cas la tyramine est sensiblement plus élevée, nous pensons que cela tient à l'altération hépatique concomitante qui n'a pas permis d'assurer le métabolisme normal de la tyramine.

Les observations 7 et 8 sont relatives à des tuberculoses de type pneumonique, plus ou moins étendues, la seconde nettement allergique.

Les observations 9 et 10 se distinguent des précédentes, non seulement par l'élévation de l'indice de la tyramine, mais aussi par l'apparition d'histamine en quantité importante. Dans ces deux cas, on a pratiqué le dosage des bases aminées dans l'expectoration et cette recherche a donné pour l'une comme pour l'autre des chiffres élevés. Ces deux cas présentaient une polynucléose sanguine élevée.

Tuberculoses hémoptoïques

Les deux observations suivantes sont celles de malades présentant des hémoptysies : le premier au cours d'une poussée évolutive d'une tuberculose ulcéro-fibreuse sensiblement unilatérale, le second au cours d'une tuberculose atténuée d'aspect radiologique fibreux sans caractère évolutif net.

Voici leurs chiffres d'amine :

Obs. N°	Histamine	Tyramine	Observations
11	2,3	3,5	poussée évol.
12	1,1	3,7	fibreuse- apyrétique

On ne peut s'empêcher d'être frappé à la lecture de ces chiffres par la constatation, à côté d'une tyraminémie voisine de la normale, d'une élévation importante de l'histamine. Nous y voyons volontiers un facteur contemporain de l'hémoptysie dont le rôle pathogénique reste à discuter.

OBS. 11. — *Tuberculose ulcéro-fibreuse hémoptoïque. Poussée évolutive.*

Ress... Félix, 56 ans, manœuvre. Admis le 26 novembre 1937 à la clinique médicale de St-Antoine, pour une hémoptysie abondante survenue trois jours auparavant. Sans autres antécédents pulmonaires connus qu'une atteinte toxique pendant la guerre. Fatigué depuis 15 jours, souffrant d'un point de côté gauche et de céphalée, le malade présente un état général satisfaisant, température 38°5-39°. Poids 52 kg., appétit et fonctions digestives normales. Signes fonctionnels réduits. Expectoration muco-purulente modérée encore un peu sanglante. A l'auscultation on retrouve facilement quelques crépitations inspiratoires dans la fosse sus-épineuse gauche. La bacilloscopie est positive. La radiographie pratiquée quelques jours plus tard montre du côté droit trois calcifications apicales; à gauche les deux tiers supérieurs du champ pulmonaire sont obscurcis par des ombres diffuses d'aspect neigeux.

L'examen du sang montre le 18 novembre 1937 :

Indice d'histamine : 2,3;

Indice de tyramine : 3,5.

A noter chez ce malade un éthylysme professionnel avoué. Le foie dépasse le rebord costal d'un travers de doigt. Les muscles du mollet sont douloureux à la pression.

L'évolution est favorable. Au bout d'un mois la température est revenue à la normale. Le malade part en cure.

OBS. 12. — *Tuberculose bénigne hémoptoïque.*

Bar... Francisco, 33 ans, maçon. Admis à St-Antoine le 25 octobre 1937 pour un épisode pulmonaire fébrile.

Le début remonte au mois d'avril 1936, où il fut hospitalisé une première fois pour des troubles de l'état général : fatigue, fièvre, inappétence à l'occasion desquels on pratique une radiographie et un examen de crachats. La bacilloscopie est positive. La radiographie montre un petit infiltrat en éventail intercléido-hilaire droit, une calcification isolée sous la clavicule gauche. L'état général est bon : 61 kg. Après un an de sanatorium le malade en apparence guéri, reprend son travail, régulièrement suivi au centre de triage. Son expectoration parfois hémoptoïque ne contient plus de bacilles.

Au mois d'octobre 1937, un incident aigu qualifié de grippe, marque le point de départ d'une évolution fébrile au cours de laquelle la température s'élève à 37°8; les signes fonctionnels sont discrets, l'expectoration rare, parfois striée de sang, révèle la présence de bacilles de Koch. L'état général est satisfaisant : 67 kg., bon appétit, pas de troubles digestifs, l'auscultation ne montre que des signes extrêmement discrets, la radiographie superposable à celle de 1936, la tension artérielle est de 12-6 à l'appareil de Vaquez.

L'examen du sang montre, le 27 octobre 1937 :

Indice d'histamine : 1,1;

Indice de tyramine : 3,7.

Au bout de trois semaines, la température est revenue à la normale, l'examen de l'expectoration est négatif.

Tuberculoses avec réaction séreuse

Nous en avons réuni quatre observations, assez diverses il est vrai. La première est celle d'une tuberculose d'emblée pleuro-pulmonaire chez un adulte âgé. La seconde est celle d'une tuberculose pleuro-péritonéale à précession pleurale, sans lésions pulmonaires visibles et que nous avons observée à l'occasion d'une localisation intestinale avec diarrhée. La troisième concerne un homme dont l'aspect premier était celui d'une cirrhose ascitique et qui a présenté au cours de son séjour hospitalier des signes évidents de tuberculisation péritonéale suivis de l'apparition d'un épanchement pleural à caractère inflammatoire. L'évolution a néanmoins été favorable. Enfin le quatrième cas est celui d'un homme qui, au cours d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse a présenté une localisation tuberculeuse séreuse du genou.

Si nous résumons les examens pratiqués nous obtenons le tableau suivant :

OBS. N°	Histamine	Tyramine	T.A.	Observations
13	1,4	3,1	13-7	Pleur. pulm.
14	1,8	2,2	12,5-9,5	Pleur. périt.
15	2,1	8,3	10-7	Périt. pleur.
16	1,9	8,3	12-7	Tub. associée

Il s'en dégage un caractère commun : l'existence d'un indice élevé d'histamine dans le sang. Nous n'en précisons pas l'interprétation, nous le rapprochons simplement du pouvoir hydropigène de l'histamine qui semble actuellement bien démontré (Loeper). Notons en passant l'élévation particulière de la tyramine, chez un malade atteint simultanément de troubles de la fonction hépatique.

OBS. 13. — *Tuberculose pleuro-pulmonaire.*

Lau... Adrien, 68 ans, sans antécédents tuberculeux connus, est admis dans le service le 25 octobre 1937, pour une manifestation pleuro-pulmonaire de la base droite apparue récemment, précédée depuis trois à quatre semaines des signes généraux habituels. Le malade souffre d'un point de côté droit, tousses et expectore quelques crachats muco-purulents. L'examen montre une matité de la base, avec abolition des vibrations; râles sous-crépitants. La radiographie confirme l'existence de liquide. L'expectoration contient des bacilles de Koch. L'état général est médiocre, la température à 38°, la tension artérielle à 13-7.

L'examen du sang donne :

Indice d'histamine : 1,4;

Indice de tyramine : 3,1.

Le malade sort sur sa demande le lendemain.

OBS. 14. — *Tuberculose pleuro-péritonéale.*

Par... André, 27 ans, modeleur. Présente une première manifestation tuberculeuse au mois d'avril 1936 : fatigue, amaigrissement, anorexie, précèdent un épisode d'allure aiguë où un point de côté est bientôt suivi de l'apparition d'un épanchement pleural bilatéral, sans lésions parenchymateuses visibles à la radiographie. B. K. : 0. Sana-

torium. Au bout de 8 mois, le malade est renvoyé à l'hôpital St-Antoine parce qu'on a vu apparaître au cours de la cure sanatoriale des douleurs abdominales, de la diarrhée, un certain degré de météorisme. A l'examen en janvier 1937, on note une ascite modérée et un météorisme important. L'examen cytologique de l'ascite montre : de nombreux lymphocytes, quelques cellules endothéliales et polynucléaires, pas de germes visibles. Albumine 59 gr. 20. L'examen du thorax révèle une matité des deux bases que la radiologie montre en rapport avec un refoulement important du diaphragme; le parenchyme paraît normal, mais la scissure moyenne reste nettement visible à droite. La tension artérielle est à 12 1/2, 9 1/2. La température oscille entre 37° et 37°5. Le poids est de 62 kg.

L'examen du sang montre :

Indice d'histamine : 1,8;

Indice de tyramine : 2,2.

Dans l'ascite on trouve les chiffres suivants :

Indice d'histamine : 4,6;

Indice de tyramine : 7,6.

L'évolution s'aggrave, la diarrhée s'accroît, la température décrit de larges oscillations et la mort survient dans la cachexie le 21 mai.

OBS. 15. — Tuberculose péritonéo-pleurale.

Gon... Emile, 34 ans, manœuvre, est admis à St-Antoine le 22 mars 1937 parce que depuis huit jours son ventre est ballonné. A l'examen, on est frappé de l'existence d'une ascite libre avec un certain degré de circulation collatérale, un subictère conjonctival très léger; on retrouve facilement des antécédents d'éthylisme. Mais on note une température irrégulière, entre 38° et 39°5. L'existence de douleurs abdominales diffuses, spontanées, une diarrhée abondante depuis deux mois. L'auscultation des

poumons paraît cependant normale, le cœur également, la tension artérielle est à 10-7 au Vaquez. Les épreuves hépatiques, galactosurie, coefficient azoturique sont satisfaisantes et il faut une radiographie pour montrer l'existence probable d'un épanchement pleural associé. L'ascite ponctionnée montre un liquide modérément albumineux : 30 gr. par litre, contenant de nombreux lymphocytes, quelques polynucléaires et des cellules endothéliales. La ponction de la plèvre gauche donne un liquide séro-fibrineux contenant 31 gr. 20 d'albumine, des placards endothéliaux, quelques polynucléaires et hématies, de très nombreux lymphocytes. L'expectoration ne contient pas de bacilles de Koch. La cuti-réaction est franchement positive.

L'examen du sang donne :

Indice d'histamine : 2,1;

Indice de tyramine : 8,3.

L'évolution est favorable. En trois mois le poids qui avait fléchi de 4 kg. revient à la normale, la diarrhée disparaît ainsi que la fièvre.

OBS. 16. — *Tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse étendue, inexorable avec hydarthrose du genou.*

Cont... Armand, 56 ans, tailleur, entre à l'hôpital le 8 novembre 1937, se plaignant d'une hydarthrose du genou durant depuis 3 mois. Dans ses antécédents on relève la notion de douleurs articulaires en général localisées au genou, toujours suivies d'un épisode bronchitique d'une durée moyenne de un mois, ceci depuis 5 ans et à plusieurs reprises. En 1934, il est hospitalisé pour une affection pulmonaire sur laquelle il ne nous donne pas de renseignements. Actuellement il présente de la dyspnée d'effort, une expectoration modérée, purulente, un état général mauvais, une température à 38°5. L'auscultation du poumon montre un souffle trachéal intense, au

sommet droit, des râles bulleux dans les deux champs pulmonaires. La radiographie indique l'existence d'une lobite ancienne supérieure droite traduite par l'obscurité actuellement totale du tiers supérieur du poumon avec attraction intense de la trachée; au-dessous, un essaimage pulmonaire donnant l'aspect de la mie de pain. A gauche, une trame marquée avec de petits nodules miliaires et des taches floues plus volumineuses dans les deux tiers supérieurs du poumon. La bacilloscopie est positive. Tension artérielle 12-7. Réaction de Vernes-résorcine : 92.

Dans le sang on trouve les chiffres suivants :

Indice d'histamine : 1,9;

Indice de tyramine : 8,3.

Décès quatre mois plus tard.

Tuberculoses allergiques ou à manifestations cutanées

La première observation est celle d'un homme atteint d'une tuberculose ulcéro-fibreuse chronique, à petites poussées éloignées, modérément fébrile, mais chez qui nous avons été frappé par l'existence d'une cuti-réaction très fortement positive.

La seconde est celle d'une tuberculose que nous croyons de première invasion et qui s'est traduite par l'apparition d'un érythème noueux et d'une éruption sur la face de placards polycycliques, symétriques et infiltrés. Chez cette jeune fille de 18 ans la cuti-réaction est violente phlycténulaire.

Leurs chiffres résumés sont presque superposables : une tyraminémie supérieure à 4 mmgr., un indice d'histamine aux environs de 2.

Sans vouloir interpréter l'élévation de l'index d'histamine, nous pensons pouvoir le rapprocher de l'élévation de l'histaminémie constatée par de nombreux auteurs au cours de certaines lésions tégumentaires d'une part, et du rôle qu'on fait jouer actuellement à l'histamine dans le développement des phénomènes allergiques.

OBS. 17. — *Tuberculose ulcéro-fibreuse chronique, hyperergique.*

Che... François, 56 ans, entre à l'hôpital St-Antoine le 4 octobre 1937. Depuis quelques jours il tousse, crache et se sent fébrile. Il se dit tuberculeux depuis plusieurs années sans pouvoir préciser le début apparent de la maladie. A l'examen, l'état général paraît satisfaisant; la température modérée : 38°; l'appétit normal. L'expectoration muco-purulente montre des bacilles de Koch à l'examen direct. L'auscultation nous révèle des râles sous-crépitants discrets aux deux sommets. La radiographie montre le succès de la phrénicectomie antérieurement pratiquée : à droite, élévation du diaphragme, attraction du médiastin, le sommet est opaque, quelques taches se discernent à la base; à gauche spélonque apicale, opacité diffuse, en travées, à la partie moyenne. La cuti-réaction est fortement positive. La tension artérielle 11-7.

L'examen du sang nous donne le 7 octobre :

Indice d'histamine : 1,7;

Indice de tyramine : 4,8.

Le malade, sorti sur sa demande deux mois plus tard en bon état général, n'a pas été revu.

OBS. 18. — *Erythème noueux, polymorphe.*

Fre... France, 18 ans, originaire de Seine-et-Oise, est depuis trois mois à Paris, et s'est beaucoup surmenée. Sa

fatigue particulièrement accentuée depuis trois semaines, son anorexie, de la courbature, des frissonnements, des sueurs vespérales, une douleur à la base gauche enfin, qu'accroît la respiration, la décident à se faire hospitaliser le 19 mars, à la clinique médicale de l'hôpital St-Antoine. Elle nous montre une éruption apparue depuis trois jours, avec des arthralgies. Il s'agit d'un érythème noueux, qui, aux membres inférieurs occupe le dos du pied, la face interne de la jambe, la face d'extension du genou, aux membres supérieurs le dos de la main et le bord cubital de l'avant-bras. Eruption typique de nodosités douloureuses au palper, entre lesquelles se glissent quelques éléments simplement érythémateux. Mais à la face, on note l'existence de placards polycycliques, symétriques, au niveau des joues, placards indurés, surmontés de quelques vésicules et se détachant sur un fond érythémato-papuleux plus étendu. Ces placards donnent au palper l'impression d'être infiltrés et spontanément une sensation de cuisson.

La température est en plateau à 39°. L'examen clinique des poumons permet de noter une inspiration soufflante dans la région para-hilaire gauche, quelques frottements, quelques craquements après la toux; dans la même région, la radiographie confirme ces éléments : petit empâtement hilaire gauche, mais de profil, le médiastin reste libre, il n'y a pas d'adénopathie visible. La cuti-réaction est phlycténulaire. Une hémoculture ensémen-cée sur milieu de Löwenstein est négative. La numé-ration donne :

— globules rouges	3.620.000
— globules blancs	5.800
— hémoglobine	80

avec le pourcentage :

— polynucléaires neutrophiles	69
— polynucléaires éosinophiles.	1

— lymphocytes	24
— grands monos	6

Le dosage des bases aminées donne *dans le sang* :

Indice d'histamine : 2,2;

Indice de tyramine : 4,1.

Evolution favorable et rapide.

Suppurations broncho-pulmonaires

Les trois premiers cas sont ceux de trois dilatations des bronches. La première présentait une bronchorrée abondante, à flore microbienne variée, et une érythrose bien particulière de la face. Le second et le troisième des suppurations également abondantes, à flore microbienne réduite et où abondaient les polynucléaires intacts. Dans les trois cas, nous avons constaté une élévation, d'ailleurs variable, de l'indice de tyramine comme de l'indice d'histamine. Dans les trois cas les expectorations présentaient également des taux élevés de ces substances avec un rapport indice de tyramine compris entre 1,5 et 2.

indice d'histamine

Puis nous rapportons le cas d'une bronchorrée avec expectoration fétide, mais dans laquelle on a pu mettre en évidence une flore abondante anaérobie, s'accompagnant d'un certain degré de polynucléose sanguine; réserve faite de l'absence d'histamine do-

sable dans le sang, les remarques précédentes s'appliquent à ce cas.

Il s'agit ensuite d'un abcès du poumon avec forte polynucléose sanguine mais dans l'expectoration duquel on trouve une flore monomicrobienne de pneumocoques purs. La tyramine du sang est élevée, il n'y a pas d'histamine dosable dans le sang.

Enfin, ce sont trois observations de gangrène pulmonaire dans le sang desquelles la tyramine est sensiblement normale alors que l'histamine est excessive. Les expectorations putrides, riches en anaérobies donnent les taux de bases aminées les plus élevés que nous ayons rencontrés.

Si nous résumons les résultats obtenus, nous pouvons établir les tableaux suivants :

I. — Dans le sang :

Obs. n°	Histamine	Tyramine	Observations
19	1	2,1	bronchectasie
20	1,7	6,2	bronchectasie
21	2	6,6	bronchectasie
22	néant	3,9	bronchite gg.
23	néant	6,3	abcès du poum.
24	1,4	3,8	gangrène pulm.
25	{ 1,8	2,7	abcès du poum.
	{ traces	3,6	

II. — Dans les expectorations :

Obs. n°	Histamine	Tyramine	Observations
19	10	18	bronchectasie
20	8,5	16,3	bronchectasie
21	23	34	bronchectasie
22	4,7	12,8	bronchite gg.
23	4,7	8,1	abcès du poum.
24	41	28	gangrène pulm.
25	24	49	abcès du poum.
26	2	28	gangrène pulm.

De ces deux tableaux, ne se dégagent pas une grande impression d'unité, ni des conclusions évidentes. La seule que nous avancerons est la suivante. Dans les suppurations bronchiques comme dans les suppurations pulmonaires, on observe habituellement une élévation de la tyramine du sang et souvent de l'histamine; on observe toujours une proportion importante de bases aminées dans l'expectoration. Comparés aux chiffres que nous donnent les tuberculoses pulmonaires surinfectées, ceux-ci en paraissent très voisins.

OBS. 19. — *Bronchectasie. Erythrose faciale* (Communication de M. LOEPER, M. PERRAULT et Mme BROUET-SAINTON, *Soc. Médic. des Hôp.*, 2 juillet 1937).

Rat..., 24 ans, ouvrier agricole, entre le 16 octobre 1936 à la Clinique de l'Hôpital Saint-Antoine, salle Dieulafoy n° 14, pour des phénomènes de broncho-pneumopathie suppurative.

Il est atteint de dilatation des bronches et l'histoire et

les signes sont conformes à ce qu'on observe en pareil cas. Le début de la maladie remonte apparemment à deux ans environ, tout au moins si l'on envisage la bronchorrée permanente actuelle.

Quand nous le voyons, nous nous trouvons en présence d'un sujet d'aspect relativement satisfaisant, sans amaigrissement très important; l'appétit est encore bon, la température oscille entre 37°5 et 38°, les urines, un peu diminuées, ne contiennent ni sucre ni albumine; la gêne respiratoire est faible au repos, marquée à l'effort; la toux n'existe guère que le matin où elle détermine le rejet en quelques heures de la majeure partie de l'expectoration quotidienne : expectoration typique de bronchectasie avec ses quatre couches classiques, son odeur un peu désagréable non fétide (fétide d'ailleurs par moments, mais de façon somme toute discrète), son volume très important (elle oscillera entre 200 et 500 cc.). Il n'y a pas eu d'hémoptysie.

L'examen physique montre les signes broncho-pulmonaires banaux : souffle bronchique, râles humides aux deux bases, variables selon l'horaire de l'auscultation. Il n'existe pas de signes patents de défaillance cardiaque. Le pouls est régulier à 80. La tension artérielle basse 10-6. Le reste de l'examen somatique est négatif en dehors d'un hippocratisme digital marqué et d'un aspect très spécial du facies sur lequel nous désirons insister.

Il existe chez ce malade une légère et banale cyanose des lèvres, mais ce qui frappe c'est l'érythrose faciale, tout à fait typique et bien différente de la cyanose, à la fois par sa topographie et ses caractères objectifs.

Cette rougeur prend toute la face et est bilatérale; elle occupe surtout les pommettes et les joues, intéresse également les oreilles et s'accompagne de congestion conjonctivale. Tous ces signes prédominent à droite où nous verrons d'ailleurs qu'est la lésion maxima.

Déjà, la vue donne l'impression que la peau est tendue, quelque peu gonflée, luisante, impression confirmée par la palpation qui montre une très notable élévation de la température locale. La tache blanche obtenue par pression se résorbe très vite. En somme, on a affaire, à n'en pas douter, à un érythème actif par vasodilatation capillaire.

Cette érythrose faciale est à peu près constante, mais d'intensité moyenne, composant au sujet un masque tuméfié. Elle s'exacerbe par crises imprévisibles, qui ne semblent pas en rapport net avec les poussées d'hyper-sécrétion mais affectent peut-être quelque lien avec les phases de rétention.

Au moment des poussées l'enluminure du visage devient rutilante, l'aspect de l'oreille évoque celui de l'oreille du lapin dans la classique expérience de la section du sympathique cervical, la congestion conjonctivale est particulièrement marquée et s'accompagne de larmoie-ment.

Les examens complémentaires nous ont donné les résultats suivants :

Radiographies pulmonaires : images typiques de bronchectasies bilatérales que l'analyse lipiodolée montre prédominantes à droite où elles siègent non seulement au lobe inférieur, mais encore au lobe moyen.

Crachats : cyto-bactériologie (Dr DUCHON) : nombreux polynucléaires altérés; flore assez abondante cocci et diplocoques, Gram positif, quelques chaînettes Gram positif, cocci Gram négatif; pas de bacille de Koch.

Crachats : chimie. (LESURE) : Albumine 18 gr. 55 pour 1.000; calcium 164 mmgr pour 1.000.

Sang : Formule hémoleucocytaire (24 novembre 1936) :

— globules rouges	4.340.000
— hémoglobine.	90 %
— globules blancs	7.200

Avec le pourcentage :

— polynucléaires neutrophiles.	72
— polynucléaires éosinophiles	1
— lymphocytes.	8
— moyens mononucléaires.	12
— grands mononucléaires.	7

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Evolution : Pendant de longues semaines l'état se maintient identique. Vers la fin de décembre une poussée plus sérieuse se fait jour, l'état général s'altère, les symptômes fonctionnels s'accusent, la base droite s'encombre. Le 3 janvier se produit à droite une perforation secondaire avec pyo-pneumothorax dans le liquide duquel le laboratoire montre la présence abondante et à peu près exclusive de streptocoques. On confie le sujet au chirurgien pour pleurotomie. Ni cette dernière, ni la chimiothérapie antistreptococcique ne modifient le tableau clinique qui demeure des plus graves, et le 18 janvier 1937 le malade meurt dans l'asphyxie et le collapsus terminal.

L'autopsie ne fait que confirmer le diagnostic clinique. Elle montre la cavité pleurale droite tapissée surtout au devant du lobe inférieur, d'énormes fausses membranes et contenant une quantité notable de pus d'odeur désagréable mais non gangréneuse. Les lobes inférieurs de chaque poumon, le droit surtout, sont volumineux et indurés. Les organes thoraciques sont prélevés en masse pour dissection ultérieure après formolisation. Cette dissection n'a d'ailleurs fait apparaître que les lésions macroscopiques habituelles des bronchectasies.

Le reste de l'autopsie ne montre rien de saillant.

Histologiquement : le tissu pulmonaire est littéralement transformé en un bloc fibreux creusé de géodes où se reconnaît à peine l'épithélium bronchique et des cavités arrondies revêtues d'un épithélium véritable et qui représentent les alvéoles. A l'intérieur des cavités bron-

chiques, des leucocytes abondants. Dans le tissu profond des traînées de lymphangite, des nodules ou des amas cellulaires abondants. Des vaisseaux dilatés, d'autres néoformés, quelques-uns à paroi épaissie et presque oblitérés, entourés parfois de manchons cellulaires. Les nerfs ont été recherchés avec soin. Quelques-uns sont perdus, effilés dans le tissu conjonctif; d'autres, coupés horizontalement, sont entourés de cellules diapédétiques, d'autres enfin paraissent sclérosés. Mais beaucoup sont reconnaissables et, surtout à distance des foyers, quasi-normaux.

Ces nerfs n'ont pu être suivis aisément dans le médiastin. Les quelques filets retrouvés semblent intacts.

L'examen du sang, chez ce malade, a été pratiqué le 25 novembre 1936 :

Indice d'histamine : 1.

Indice de tyramine : 2,1.

Dans les expectorations :

Indice d'histamine : 10.

Indice de tyramine : 18.

OBS. 20. — *Ectasie bronchique.*

Bel... Lucien, 32 ans, cuisinier, est admis salle Brissaud le 24 avril 1938 pour une poussée sécrétoire de bronchiectasie. Son premier incident pulmonaire remonte à l'âge de 15 ans : bronchopneumonie, et depuis, tous les hivers, il tousse et crache. En 1925 une crise d'asthme calmée par les sympathicomimétiques se renouvelle tous les mois. Et ces crises ne disparaissent que deux ans plus tard, après une intervention nasale. Il continue néanmoins à tousser et à cracher assez abondamment l'hiver, mais ce n'est qu'en 1936, à Lille, qu'on pratique un radio-diagnostic lipiodolé qui montre l'ectasie bronchique. Les divers traitements mis en œuvre dans divers services, n'ont que peu d'effet et lorsque nous examinons le ma-

lade, nous voyons un homme amaigri, de peu d'appétit, dont la température est peu élevée sans doute, 37°-37°5, mais dont l'expectoration abondante (200 à 250 grs) se sédimente en quatre couches. L'examen montre au niveau des deux champs pulmonaires et particulièrement à gauche des râles ronflants et sibilants. La radiographie montre une exagération des ombres broncho-vasculaires, à distance du hile elles se résolvent en un dessin aréolaire, ponctué, simulant certains aspects de granulie. Le lipiodol bronchique montre une dilatation cylindrique de la base droite avec quelques cupules. Signalons encore un hippocratisme accentué; la tension artérielle est à 12-7.

La cuti-réaction faiblement positive.

Le réflexe oculo-cardiaque normal (— 8).

L'expectoration montre de nombreux polynucléaires intacts, une flore microbienne très réduite : quelques pneumocoques, rares staphylos, pas de B. K.

La numération globulaire :

— globules rouges	4.180.000
— globules blancs	5.600
— hémoglobine.	90

Pourcentage :

— polynucléaires neutrophiles	65
— lymphocytes.	27
— grands mononucléaires.	8

Recherche des bases aminées *dans le sang* :

- Indice d'histamine : 1,7.
- Indice de tyramine : 6,2.

Dans l'expectoration :

- Indice d'histamine : 8,5.
- Indice de tyramine : 16,3.

OBS. 21. — *Ectasie bronchique.*

Gue... André, 22 ans, manœuvre, est admis pour une poussée sécrétoire de sa dilatation des bronches. La pre-

mière affection pulmonaire de cet homme, une broncho-pneumonie sévère, date de 7 ans. Mais c'est seulement depuis 2 ans que les manifestations cliniques qu'il présente, toux matinale et expectoration abondante, ont fait soupçonner une ectasie bronchique. Son état général est satisfaisant, ses signes fonctionnels actuellement modérés, l'expectoration de 150 à 200 grs présente cependant des bouffées de fétidité. Les signes fournis par l'examen du poumon : râles sibilants et ronflants sont ceux d'une bronchite banale et il faut une radiographie simple montrant l'accentuation des ombres vasculaires, puis une radio avec lipiodol pour mettre en évidence l'ectasie bronchique du côté gauche. L'expectoration montre une flore microbienne assez pauvre ; quelques diplocoques Gram positif, aucun anaérobie, aucun spirochète, pas de bacilles de Koch.

Dans le sang on trouve :

Indice d'histamine : 2.

Indice de tyramine : 6,6.

Dans les expectorations :

Indice d'histamine : 23.

Indice de tyramine : 34.

OBS. 22. — *Bronchite gangréneuse.*

Mur... Jean, 64 ans. Cet homme a eu à l'âge de 21 ans une pleurésie sèche à droite. Pendant la guerre, il a été deux fois gazé; depuis, il tousse tous les hivers sans que ses bronchites répétées retentissent profondément sur son état général. Mais au mois de décembre 1937, il s'inquiète de tousser davantage et d'une expectoration mucopurulente alors qu'auparavant elle n'était que muqueuse. Son état général est conservé. Au mois de mars 1938 il présente un point de côté abdominal, au mois d'avril il est examiné du point de vue respiratoire au centre de triage et la radioscopie est, nous dit-on, normale. Cepen-

dant il se sent très fatigué et se décide à se faire hospitaliser le 9 mai. Il a maigri de 14 à 15 kgs. Sa température est en plateau à 37°5-38°, son appétit nul, son asthénie extrême le confinent au lit. L'examen de l'appareil respiratoire montre une submatité des deux bases avec, à l'auscultation, des râles sous-crépitaux et bulleux, donnant l'impression d'un véritable gargouillement. A la radiographie, les arborisations hilaires paraissent épaissies, les deux champs pulmonaires sont envahis d'un grand nombre de petites opacités nodulaires, miliaires, irrégulièrement réparties, au maximum au niveau des bases pulmonaires et à droite plus qu'à gauche. Le tiers supérieur du poumon est respecté. Le reste de l'examen est normal. On pratique une cuti-réaction; elle est négative.

L'examen des expectorations montre de nombreux polynucléaires altérés, de rares lymphocytes, mais une flore de Veillon très abondante (ramosus et fragilis surtout), pas de bacille de Koch à trois examens répétés.

La numération globulaire :

— globules rouges	4.020.000
— globules blancs	16.400
— hémoglobine.	80

Pourcentage :

— polynucléaires neutrophiles	86
— lymphocytes.	11
— grands mononucléaires.	3

L'examen du sang donne :

Indice d'histamine : néant.

Indice de tyramine : 3,9.

Dans l'expectoration (150 cc. par 24 h.) :

Indice d'histamine : 4,7.

Indice de tyramine : 12,8.

La tension artérielle est de 12-6.

Le réflexe oculo-cardiaque est légèrement inversé (+ 6) avec abaissement de la tension artérielle à 10-7.

Deux jours plus tard les symptômes se modifient, un souffle grave apparaît à la base gauche, cependant que s'exagèrent les râles humides, l'expectoration est fétide, le malade se cachectise rapidement et meurt le 22 mai.

OBS. 23. — *Abcès du poumon.*

Fra... Paul, 48 ans, est un ancien gazé de guerre qui depuis l'armistice tousse tous les hivers et tous les hivers crache le matin au réveil. Il se porte bien. Mais depuis 6 mois la fatigue, l'amaigrissement ont apparus. Depuis un mois l'expectoration, plus abondante, prend un aspect purulent et dégage une odeur fétide. Il se fait hospitaliser le 27 septembre 1937. C'est un homme amaigri, au facies plombé, ne pesant plus que 51 kilos et dont la température est de 38°-39°. La dyspnée est discrète, l'expectoration purulente (150 gr. par jour). L'examen montre une matité de la base gauche avec silence respiratoire et abolition des vibrations surmontée d'un syndrome cavitairé évident. La ponction pleurale exploratrice est négative. La radiographie montre un obscurcissement de la base gauche avec une image hydroaérique juxta-hilaire. Le profil montre que cet abcès siège à la partie postérieure et supérieure du lobe inférieur. Une réaction scissurale vient coiffer le diaphragme.

Tension artérielle 10-5.

Le traitement médical usuel, les bronchoscopies, les lavages bronchiques avec aspiration, sont suivis d'une amélioration, mais au mois de décembre un nouvel abcès apparaît plus haut et plus externe du même côté. A cette occasion on examine à nouveau l'expectoration qui contient des fibres élastiques, une flore microbienne peu abondante : pneumocoques, pas de streptos ni de spirochètes, pas de bacilles de Koch et cependant la numération montre une franche polynucléose :

— globules rouges	3.910.000
— globules blancs.	24.400
— hémoglobine.	80

Pourcentage :

— polynucléaires neutrophiles.	81
— lymphocytes.	11
— grands monos.	8

Le dosage des bases aminées donne *dans le sang* :

Indice d'histamine : 0.

Indice de tyramine : 6,3.

Dans l'expectoration :

Indice d'histamine : 4,7.

Indice de tyramine : 8,1.

L'évolution est favorable. Deux mois plus tard, la radiographie montre un syndrome de rétraction costale avec attraction médiastinale. L'apyrexie est obtenue. L'expectoration n'est plus que de 20 à 30 gr. par jour et le poids a augmenté de 9 kgs.

OBS. 24. — *Abcès gangréneux.*

Rou... Jean, 49 ans, n'a jamais été malade des poumons nous dit-il. Mais depuis une huitaine de jours il tousse et crache. Il était fatigué depuis quelques semaines. A l'examen, le 26 février, c'est un homme au facies creusé, terreux, dont la température oscille entre 37° et 39° avec des clochers à 40°. Son expectoration est abondante (150 gr. par jour) et d'odeur putride. L'auscultation montre à la partie moyenne du poumon droit, dans la région hilai-
re, un syndrome cavitairé typique. A gauche rien. La radiographie montre au-dessus de la scissure, à la partie moyenne du poumon droit, une opacité se superposant à la région hilairé, excentriquement développée et dans laquelle se discernent trois bulles claires dont deux avec niveau liquide. La tension est à 12-7. L'examen de l'expectoration montre une flore pauvre en aérobies (catar-

rhalis, strepto, staphylo, rares pneumo), mais très riche en anaérobies (fragilis et ramosus surtout), pas de spirochètes visibles, pas de bacilles de Koch.

Les bases aminées *dans le sang* donnent :

Indice d'histamine : 1,4.

Indice de tyramine : 3,8.

Dans l'expectoration :

Indice d'histamine : 41.

Indice de tyramine : 28.

L'évolution est favorable. Deux mois après le début, la température est normale, le poids a augmenté de 12 kgs, la radiographie pulmonaire montre que la transparence est presque totalement revenue.

OBS. 25. — *Abcès fétide du poumon.*

Bel... Lucien, charbonnier, est admis salle Dieulafoy le 17 février 1937 pour un syndrome pulmonaire aigu, apparu huit jours auparavant. Il a ressenti, ce jour-là, un point de côté violent, de la dyspnée, de l'angoisse et a brusquement rejeté un flot de pus verdâtre abondant et fétide. Depuis, cet homme crache tous les jours la valeur d'un verre de pus. Il semble cependant que les premières manifestations pulmonaires soient plus anciennes et s'il a eu, dès 1925, une congestion pulmonaire droite dont il a rapidement guéri, de ce même côté, depuis deux ou trois semaines, il ressentait des douleurs fugaces, prélude de sa pneumopathie actuelle. A son entrée, la température est à 39° depuis huit jours. On note cependant un herpès labial dont les vésicules sont encore fraîches. L'expectoration abondante et fétide, sédimente en trois couches, on y trouve une flore variée : catarrhalis, flavus, Pfeiffer, quelques streptocoques et ramosus, pas de bacilles de Koch. L'examen physique montre une matité de toute la moitié inférieure du poumon droit et la radiographie un obscurcissement total mais non parfaitement homogène

du lobe supérieur droit. De profil la limite inférieure de ce lobe apparaît nette, le diaphragme est festonné et surmonté d'une petite tache mûriforme. En cinq jours, le malade reçoit 250 cc. de sérum antigangréneux en plus de la thérapeutique symptomatique usuelle; après quelques larges oscillations, la température se fixe pendant quelques jours à 38° puis s'abaisse et au bout de trois semaines l'apyrexie est pratiquement obtenue. L'évolution radiologique a suivi plus lentement : éclaircissement partiel du lobe supérieur, puis ultérieurement ensemencement large des deux champs pulmonaires pendant qu'apparaissaient de nouvelles oscillations thermiques. Le malade est mort brusquement le 26 mars.

On avait pratiqué chez lui les recherches suivantes :

Numération globulaire :

— globules rouges	3.920.000
— globules blancs	15.200

Pourcentage leucocytaire :

— polynucléaires neutrophiles.	82
— polynucléaires éosinophiles	1
— lymphocytes.	6
— moyens monos.	8
— grands monos.	3

Etude des bases aminées :

— *Dans le sang* le 20 février :

Indice d'histamine : 1,8.

Indice de tyramine : 2,7.

— *Dans les expectorations* le 25 février :

Indice d'histamine : 24.

Indice de tyramine : 49.

— Puis dans le sang à nouveau, le 2 mars (en période apyrétique) :

Indice d'histamine : traces.

Indice de tyramine : 3,6.

OBS. 26. — *Gangrène pulmonaire.*

Bert... Eugène, 41 ans, entre à l'hôpital le 23 février 1938, se plaignant d'un point de côté droit sous-mammaire, survenu l'avant-veille. Sa température s'est élevée rapidement à la suite de quelques frissonnements. D'emblée son état général apparaît sévère : dyspnée, tachycardie, hyperthermie 40°3. Les signes physiques sont cependant réduits à une submatité de la base droite et quelques râles sous-crépitaux. L'expectoration salivaire, ne contient pas de bacilles; la tension artérielle est à 12-5. Pendant quelques jours la température reste en plateau au-dessus de 39°, l'aspect du malade est celui d'un infecté grave.

La numération globulaire est la suivante :

— globules rouges	3.560.000
— globules blancs.	19.600
— hémoglobine.	80

Pourcentage :

— polynucléaires neutrophiles.	85
— lymphocytes.	10
— grands mononucléaires.	5

Une *vomique* abondante survient d'un pus très fétide dans lequel on trouve :

Indice d'histamine : 2.

Indice de tyramine : 28.

L'examen de ce pus montre une flore de type Veillon extrêmement riche en fragilis et riche également en ramosus, quelques streptocoques hémolytiques anaérobies. Les signes physiques se modifient brusquement pendant qu'apparaît une image hydroaérique très volumineuse de toute la base droite avec un niveau liquide affleurant la huitième côte. La mort survient le surlendemain.

Néoplasies

Nous en rapportons deux cas : le premier est un néoplasme du poumon à forme lobaire chez qui le sang montre un indice de tyramine élevé à 8,2, l'histamine est à 2,4; le second concerne un homme chez qui nous avons vu se développer une volumineuse tumeur médiastino-pulmonaire avec un indice de tyramine à 5,2, l'histamine est normale.

Ces observations viennent à l'appui des faits de cytolyse néoplasique avec aminémie signalés par M. Loeper.

OBS. 27. — *Néoplasie pulmonaire.* (Observation recueillie dans le service du Dr JACOB).

Dro... Charles, 49 ans, restaurateur. Est admis salle Mathé à l'occasion d'un point de côté gauche. Dans ses antécédents du point de vue pulmonaire on relève : en 1918 une bronchite avec hémoptysie pour laquelle il a été mis en observation à l'hôpital Laënnec, puis envoyé en sanatorium à Champrosay; les bacilloscopies ont toujours été négatives et, après un court séjour il est considéré comme guéri, sans qu'on ait jamais pu faire la preuve bactériologique de la tuberculose. Il reste parfaitement bien portant en apparence jusqu'au mois de novembre 1937 où il se plaint de fatigue, de toux, d'anorexie, qui l'obligent bientôt à s'aliter. Dès ce moment, il crache une expectoration mousseuse, filante, qui ne variera plus par la suite. En deux mois il perd 2 kgs et c'est un homme émacié, légèrement fébrile, à l'appétit médiocre qui se présente à notre examen au mois de janvier 1938. Il tousse par quintes. L'examen de ses poumons montre du côté droit une matité, et une abolition de la respiration totales

dans la moitié supérieure, un souffle bronchique très accentué dans la région sus et sous-épineuse, pas de bruits adventices. En avant, sous la clavicule, le même souffle est retrouvé avec un timbre tubaire. Du côté gauche, sonorité, auscultation normales. La radiographie montre une lobite supérieure droite à limite inférieure nette, d'opacité homogène, sans déviation trachéale. Le reste des parenchymes est transparent. On pratique :

— Un examen des expectorations où la recherche du bacille de Koch et des cellules néoplasiques reste à plusieurs reprises négative.

— Le lipiodol bronchique ne pénètre pas la bronche apicale mais injecte normalement le reste du poumon droit et le côté gauche.

— La bronchoscopie montre au niveau de la bronche apicale l'aspect d'un bourgeon saillant, prélevé pour biopsie il donne la figure histologique d'une muqueuse normale.

— L'examen du larynx ne montre pas de lésions récurrentielles mais un léger signe du rideau de droite à gauche, dans la phonation.

Quatorze séances de radiothérapie sont pratiquées pendant le mois de mars et d'avril, sans influence sensible sur l'état général. L'appétit est nul, le poids baisse à 53 kgs, la température dessine des ondes oscillant de 37°-38° au minimum à 38°-39°5 au maximum. La radiographie se modifie considérablement : le cliché d'avril montre que le lobe supérieur droit est redevenu perméable aux rayons, il prend un aspect en nid d'abeille, dont les alvéoles sont très nettement dessinées. Le hile droit est empâté par une opacité en chou-fleur, aux limites imprécises, d'où rayonnent des travées broncho-vasculaires et que des clichés ultérieurs montreront extensive.

— La cuti-réaction est faiblement positive.

— Le réflexe oculo-cardiaque normal (— 8).

— La numération globulaire donne :

	4 mars	18 mai
globules rouges. . .	4.000.000	4.100.000
globules blancs. . .	11.000	10.000
hémoglobine.	75 %	75 %
Pourcentage :		
— poly-neutros . .	74,5	89
— poly-éosinos ...	6,5	0
— lymphocytes ...	4,5	0
— moyens monos.	4,5	4
— grands monos.	10	7

La recherche des bases aminées donne *dans le sang*, le 9 mai :

Indice d'histamine : 2,4.

Indice de tyramine : 8,2.

Dans les expectorations :

Indice d'histamine : 21,3.

Indice de tyramine : 29,3.

La réserve alcaline, le même jour, est de 75 volumes.

La tension artérielle 9-5.

Un nouvel examen des expectorations montre qu'elles contiennent surtout des éléments d'origine buccale : cellules endothéliales et flore variée, notamment des spirilles, des bâtonnets Gram +, des cocci variés Gram +. Quelques cellules alvéolaires, quelques rares polynucléaires, quelques pneumocoques, sont les seuls éléments qui paraissent d'origine broncho-pulmonaire.

OBS. 28. — Tumeur médiastinale

Ter... Joseph, 65 ans, couvreur-zingueur, est admis à Saint-Antoine, le 25 octobre 1937, pour des douleurs de l'hypochondre gauche. Le début de la maladie remonte à

plus d'un an : en septembre 1936. Il a été marqué de l'apparition successive d'œdème du bras gauche et d'adénopathies cervicales, d'un amaigrissement progressif, atteignant en quelques semaines 15 kgs, cependant qu'apparaissait finalement de la dyspnée. Une radiographie a permis de conclure sans doute à l'existence d'une néoplasie puisque le malade a reçu en trois mois de nombreuses séances de radiothérapie profonde qui ont fait disparaître ses adénopathies, son œdème et ont stabilisé son état général. Il a pu reprendre partiellement ses occupations. Mais, depuis quelques semaines, l'anorexie a reparu, la fatigue s'est accentuée, et des douleurs intercostales surajoutées motivent son admission.

C'est un homme pigmenté, fortement amaigri, toussant peu, expectorant quelques crachats qu'il dit avoir été striés de sang, que nous examinons. L'hémithorax gauche est rétracté, entièrement mat en avant et sur la moitié inférieure du champ postérieur, avec une disparition totale des vibrations vocales et du murmure vésiculaire qui est remplacé par un souffle expiratoire. L'examen cardiovasculaire montre un petit souffle systolique de la base, une tension artérielle de 16-8. La radiographie permet de distinguer une ombre volumineuse dont l'obscurité couvre le médiastin et les trois-quarts de l'hémithorax gauche dont elle ne laisse libre que le croissant supérieur et externe. A droite, elle déborde en une ombre parfaitement circulaire, dont le contour reste cependant à distance de la paroi costale. Le diaphragme gauche est élevé, attirant les images gazeuses gastro-coliques. De profil et en oblique, le médiastin postérieur est complètement obscurci, l'œsophage est légèrement dévié, paraissant rétréci ou comprimé, la baryte montre un temps d'arrêt à D6. L'examen du larynx est normal. Le dosage d'urée : 0,40; la glycémie, la cholestérolémie sont normales. Mais on

trouve *dans le sang* :

Indice d'histamine : traces.

Indice de tyramine : 5,2.

L'évolution n'a pu être suivie bien longtemps, devant l'échec d'une nouvelle série de radiothérapie, le malade est sorti sur sa demande, ayant perdu encore 4 kgs.

Asthme

Nous avons recueilli trois observations d'asthmatiques. Dans la première, l'étude des bases aminées a été faite à la fin de la crise. Dans la seconde, quelques jours après la crise pendant l'évolution d'un foyer de congestion active semble-t-il du poumon droit. La troisième enfin, en dehors de toute crise dyspnéique.

Nous avons chez ces trois malades trouvé une proportion de tyramine toujours normale. Mais en ce qui concerne l'histamine du sang des chiffres qui viennent parfaitement à l'appui de ceux qui ont été rapportés par Cerqua et par Pocoulé : histamine élevée pendant la crise, histamine élevée également à l'occasion d'une dyspnée paroxystique d'autre cause, histamine normale en dehors de toute dyspnée.

On en juge par le tableau ci-dessous :

Obs. n°	Histamine	Tyramine	Observations
29	2,8	2,8	asthme en crise
30	2,8	2,7	congest. pulm.
31	traces	2,7	asthme en période non dyspn.

OBS. 29. — *Asthme.*

Sic... Renée, 35 ans, manutentionnaire, est hospitalisée à la Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine, le 10 mai 1937, pour une crise d'asthme typique dont on notera cependant quelques particularités : une phase sèche, particulièrement prolongée, de dyspnée permanente pendant 48 heures, s'accompagne d'angoisse, de constriction thoracique, de sueurs profuses. Puis la phase humide survient dont l'expectoration est plus muco-purulente que perlée et qui durera quatre jours avant que la malade ne retrouve le calme. Le début de cet asthme remonte à plus de deux ans, en 1935, et la première crise en est apparue à la suite d'une grossesse. Depuis, ces crises se sont répétées à peu près régulièrement tous les mois, quelques jours avant les règles. Et cette répétition n'a été interrompue qu'à deux reprises, passagèrement, à la suite d'un traitement opothérapique ovarien, puis d'une intervention pour appendicite. Les antécédents pulmonaires sont assez chargés : complications pulmonaires d'une rougeole à l'âge de 12 ans, puis trois épisodes étiquetés congestion pulmonaire, une bronchopneumonie et depuis celle-ci une toux fréquente tous les hivers. Mais jamais dans ses expectorations on n'a retrouvé de bacilles de Koch. La radiographie montre une exagération des ombres hilaires. L'examen cardio-vasculaire est sensiblement normal, cependant la tension artérielle est à 17-12, l'urée, le cholestérol sont normaux, la calcémie légèrement élevée : 118 mmgr., la réserve alcaline : 69 volumes.

Le réflexe oculo-cardiaque est exagéré (— 18).

Le réflexe sino-carotidien : — 12.

L'expectoration est riche en polynucléaires, dont quelques-uns sont éosinophiles.

La numération globulaire est la suivante :

— globules rouges 4.300.000

— globules blancs.	6.200
— hémoglobine.	95

Pourcentage :

— polynucléaires neutrophiles.	72
— polynucléaires éosinophiles	3
— lymphocytes.	18
— grands monos.	7

On dose dans le sang :

Indice d'histamine : 2,8.

Indice de tyramine : 2,6.

Ces chiffres ont été relevés le 20 mai, alors que la dyspnée avait cédé mais que demeuraient des signes physiques assez importants, râles ronflants et sibilants dans les deux champs pulmonaires, à la fin d'une crise.

OBS. 30. — *Asthme + congestion pulmonaire.*

—Gay... Marcel, 33 ans, héliographe, est admis à Saint-Antoine le 15 mars 1937 pour un épisode dyspnéique, asthmatiforme. Depuis l'âge de 16 ans il est asthmatique, et ses crises se répètent à intervalle variable, malgré toutes les thérapeutiques et tendent à se rapprocher. La dernière en date a commencé il y a deux jours, la dyspnée fut progressive et demeure importante malgré l'injection de 15 ampoules de sérum de Heckel en moins de 48 heures. Dyspnéique, cyanosé, pâle, couvert de sueurs, le malade n'obtient de soulagement qu'à la suite d'une saignée importante avec l'administration d'opiacés et de toni-cardiaques. Sa tension est à 11-9. Sa température à 37°7. L'examen du thorax montre la richesse symptomatique habituelle de l'asthme humide. Mais, dans les jours suivants, on voit se constituer un foyer de congestion pulmonaire de la base droite, évoluant en huit jours, avec une température à 39°-40°. Et pendant cette période, on pratique le dosage des bases aminées dans le sang :

Indice d'histamine : 2,8.

Indice de tyramine : 2,7.

La tension artérielle à ce jour est de 9-6, l'expectoration n'a jamais montré de bacilles de Koch.

La guérison survient rapidement.

OBS. 31. — *Asthme.*

Beck... Tayla, 32 ans, entre à Saint-Antoine pour une crise de dyspnée asthmatiforme ayant débuté au cours de la nuit précédente. Les premiers troubles datent de 6 ans (1930) où, à la suite d'un coryza spasmodique, l'existence d'un certain degré d'amaigrissement, d'anorexie, de la toux, un point de côté gauche ont fait suspecter une bacillose pulmonaire sans contrôle bacilloscopique et conseiller un séjour à Hauteville de 11 mois. Pendant toute cette période et les trois années suivantes, aucune manifestation spasmodique. Puis il y a deux ans une première crise d'asthme. Ces crises se renouvelant toutes les semaines environ avec un horaire variable mais toujours précédées d'une hydropnée nasale. Au cours de la dernière crise, on note les signes habituels de l'asthme mais en outre quelques crépitations fines de la base. Le cœur est normal, la tension 11-8. La radiographie montre un petit cœur et des calcifications bi-apicales. L'examen oto-rhino-laryngologique une déviation de la cloison qui prend contact avec le cornet moyen. Chez cette malade qui ne présente aucun signe de diathèse arthritique personnelle ou familiale, des intradermo-réactions sont pratiquées :

Histidine : sans résultat.

Histamine : triple réaction de Lewis passagère.

La numération globulaire donne :

— globules rouges	4.200.000
— globules blancs.	9.200
— hémoglobine.	80

Pourcentage :

— poly. neutrophiles	74
— éosinophiles.	2
— lymphocytes.	9
— moyens mono.	8
— grands mono.	7

Les expectorations contiennent une assez forte proportion de cellules éosinophiles, pas de bacilles de Koch à trois examens répétés.

Dans le sang on ne recherche les bases aminées que le 14 décembre 1936, en dehors de toute dyspnée : on trouve les chiffres suivants :

Indice d'histamine : traces.

Indice de tyramine : 2,7.

★★

De cette enquête menée chez un certain nombre de tuberculeux pulmonaires et dans quelques affections aiguës ou chroniques de l'appareil respiratoire, une impression se dégage tout d'abord : c'est celle de la fréquence des perturbations de l'indice d'histamine et de l'indice de tyramine dans le sang de tels malades.

D'une façon générale, il nous est apparu que les tuberculoses ulcéro-caséuses sévères présentaient un indice élevé de tyramine; chez ces malades fébriles l'histamine est normale comme l'avait déjà remarqué Pocoulé. Au contraire on note un indice élevé en histamine dans certains groupements symptomatiques. Chez les hémoptoïques, dans les formes avec production séreuse, dans les formes allergiques, dans l'asthme et dans une proportion élevée des malades atteints de

suppuration broncho-pulmonaire surtout lorsque celle-ci s'accompagne de polynucléose sanguine.

Ainsi l'on pourrait grossièrement opposer d'une part les malades anergiques, sans histaminémie excessive, les malades allergiques, où l'histaminémie apparaît élevée.

Ces observations confirment le rôle qu'on tend à attribuer à l'histamine actuellement dans les phénomènes congestifs, dans les exsudations séreuses, dans certaines manifestations cutanées.

En ce qui concerne la tuberculose pulmonaire; on doit faire mention d'une série de travaux récents qui ont cherché à fixer le rôle du tonus végétatif dans l'évolution clinique et le pronostic de la maladie.

Malgré quelques remarques discordantes, et sans aller jusqu'aux conclusions de Chaize qui notait dans 80 % des cas de tuberculose sévère une excitabilité sympathique traduite par l'inversion du réflexe oculocardiaque, on admet habituellement que les formes graves s'accompagnent de symptômes traduisant l'excitation de l'orthosympathique alors que les formes résistantes présentent un certain nombre des symptômes que provoque l'excitation du parasympathique.

On ne peut encore tirer de ceci des conclusions pathogéniques non plus que des éléments pronostiques certains, mais on peut superposer l'excès d'histamine dans le sang et les éléments d'un syndrome vagomimétique d'une part, le taux élevé de tyramine et les éléments d'un syndrome sympathomimétique d'autre part. N'est-ce pas là un argument de plus en faveur de la spécificité clinique en séméiologie.

CONCLUSIONS

De l'étude de l'index de tyramine et de l'index d'histamine pratiquée systématiquement chez un certain nombre de malades atteints de tuberculose pulmonaire ou d'affections de l'appareil respiratoire, nous nous croyons autorisé à proposer les conclusions suivantes :

I. — Les tuberculoses ulcéro-caséieuses sévères s'accompagnent en règle d'un excès de tyramine sanguine, d'un taux d'histamine normal.

II. — Les tuberculoses hémoptoïques;
— les tuberculoses avec manifestations séreuses;
— les tuberculoses allergiques ou cutanées; avec de faibles variations de l'indice de tyramine nous ont toujours montré un excès d'histamine dans le sang.

III. — Les suppurations broncho-pulmonaires s'accompagnent habituellement d'une élévation de la tyramine du sang et souvent de l'histamine, toujours d'une proportion appréciable ou élevée de ces deux bases dans l'expectoration.

IV. — Les néoplasies présentent un taux élevé de tyramine dans le sang.

V. — Au cours de l'asthme, on observe un taux élevé d'histamine pendant la crise, un chiffre normal en dehors de la crise. La tyramine est normale.

Ces résultats obtenus avec une méthode de dosage colorimétrique confirment dans l'ensemble ce que l'on sait du pouvoir pharmacodynamique et des effets biologiques produits par l'introduction de ces deux bases aminées dans l'organisme.

Le nombre restreint de cas sur lequel portent nos observations demande une confirmation ultérieure. Il n'entraîne pas de conclusion pathogénique nouvelle mais suggère une orientation thérapeutique visant l'intermédiaire chimique plutôt que le symptôme observé.

LE DOYEN,
TIFFENEAU.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

On ne trouvera ici que les références des travaux auxquels il est fait allusion dans notre texte. Pour une bibliographie plus complète, consulter les ouvrages de :

GUGGENHEIM. — Les Amines biologiques. Edition française mise à jour par Berthelot. (Baillière, 1934, 1 vol. 716 p.).

POCOULÉ. — *Thèse* Paris 1937 où l'on trouvera l'index des publications de Tinel, Ungar et de leurs collaborateurs.

ZUNZ. — *Eléments de Pharmacodynamie spéciale*. (Masson, 1932, 2 vol.).

ABE (K.). — Effects of the restriction of the pulmonary artery on the blood pressure and on the volume of some organs and the cause of the fall of the arterial blood pressure, due to the so-called paradoxical vasodilatory substance. (*The Tohoku Journ. of Exper. Med.* 1920. T. I, pp. 398-447.)

ABEL (A.-R.) and MACHT (D.-I.). — Histamine and pituitary extract. (*Journ. of pharmacol. a. exp. therap.* 1919. T. 14, pp. 279-293.)

ABELIN (J.). — Einfluss von Dijodtyramin und Tyramin auf die Entwicklung von Froschlarven. (*Biochem. Zeitschr.* 1919. T. 102, pp. 58-88.)

ACKERMANN (E.). — Über den bakteriellen Abbau des Histidins. (*Zeitsch. f. physiol. Chem.* 1910. T. 65, pp. 510-540.)

- ANREP (G.-V.), BARSOUM (G.-S.) et TALAAT (M.). — Liberation of histamine by the heart muscle. (*J. of Physiol.* 1936. T. 86, p. 431.)
- ARNOW (L.-E.). — Coloric determination of the components of 3-4 dihydroxyphenylalaline. (*J. of Biol. Chem.* T. 118, 1937, pp. 531-537.)
- BAEHR (G.) und PICK (E.-P.). — Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge. (*Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1913. T. 74, pp. 41-64.)
- Beiträge zur Pharmakologie der Lungengefäße. (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1913, T. 74, pp. 65-72.)
- Über den Angriffspunkt der Blutdruckwirkung der Phenolbasen. (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1916. T. 80, pp. 161-163.)
- BARBOUR (H.-G.). — Action of some derivatives of phenylethylamine. (*Journ. of Pharmacol. a. exp. Ther.* 1916. T. 8, pp. 126-127.)
- BARBOUR (H.-G.) and MAURER (L.). — Tyramine as a morphine antagonist. (*Journ. of Pharmacol. a. exp. Therap.* 1920. T. 15, pp. 305-330.)
- BARGER and DALE (H.-H.). — The water-soluble active principle of ergot. (*Journ. of Physiol.* 1909. T. 38, LXXVII.)
- 4. β. Aminoethylglyoxaline (β. Iminazoethylamine) and the other active principles of ergot. (*Journ. of the Chem. Societ.* 1910. T. 97, pp. 2592-2595.)
- A third active principle in ergot extracts. Preliminary note. (*Proc. of the Chem. Soc.* 1910. T. 26, pp. 128-129.)
- Die physiologische Wirkung einer Secale base und deren Identifizierung als Imidazolelätethylamin. (*Zentralbl. f. Physiol.*, 1910. T. 24, pp. 885-889.)

- β Iminazolyethylamine, a depressor constituent of intestinal mucosa. (*Journ. of Physiol.* 1911. T. 41, pp. 499-503.)
- BARGER (G.) and WALPOLE (G.-S.).— Further syntheses of p-hydroxyphenylethylamine. (*Journ. of the Chem. soc. London* 1909. T. 95, pp. 1720-1724.)
- Isolation of the pressor principles of putrid meat. (*Journ. of Physiol.* 1909. T. 38, pp. 343-352.)
- BARSOUM (G.-S.) et GADDUM (J.-H.). — The pharmacological estimation of histamine and adenosine in Blood. (*J. of Physio.* 1935, 85.)
- BENNETT et DRURY. — (*Jour. Physiol.* 1931. T. 72, p. 288.)
- BERTHELOT (Albert). — Recherches sur la flore intestinale. Isolement des microbes qui attaquent spécialement les produits ultimes de la digestion des protéiques. (*C. R. Ac. Sc.* 1911. T. 153, pp. 306-309.)
- BERTHELOT (Albert) et BERTRAND (D.). — Recherches sur la flore intestinale. Isolement des microbes pour lesquels la tyrosine est un aliment d'élection. (*C. R. Soc. Biol.* 29 juillet 1911.)
- Recherches sur la flore intestinale. Isolement d'un microbe capable de produire de la β -imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine. (*C. R. Ac. Sc.* 1912. T. 154, pp. 1643-1645.)
- Sur quelques propriétés biochimiques du *Bacillus aminophilus intestinalis*. (*C. R. Ac. Sc.* 1912. T. 154, pp. 1826-1828.)
- BEST (C.-H.), DALE (H.-H.), DUDLEY (H.-W.) and THORPE (W.-V.). — The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. (*Journ. of Physiol.* 1927. T. 62, p. 397.)
- BINET (Léon) et BURSTEIN (M.). — Action du poumon sur les polypeptides. (*C. R. Soc. Biol.* 1935. T. 119. pp. 1028-1029.)

- BINET (L.) et Mlle MARQUIS. — La destruction de l'histamine par le poumon. (*C. R. de Soc. Biol.* 1935. Vol. 118, p. 1285.)
- BLAKELY et WILKINSON. — (In *J. of Am. Med. Ass.* 1934. T. 102, p. 327. Cité par Pocoulé.)
- BRINCOURT (J.). — Le mécanisme nerveux de la vasomotricité pulmonaire. (*Thèse Paris*, Arnette, 1937.)
- BURGH-DALY (I. de), FOGGIE et von LUDANG. — The potentiation of histamine and tyramine effects by the combined action of ergotoxine and cocaïne. (*Quart. J. of Exp. Phys.* 1937. T. 26, pp. 235-251.)
- BURKARDT. — Histaminwirkung bei Arthropathien. (*Ther. d. Gegenv.* 1932, p. 199.)
- BURNETT (T.-C.). — The pressor action of liver extract. (*American Journ. of Physiol.* 1926. T. 78, pp. 449-452.)
- Further observations on the depressor substance in liver extract. (*Amer. Jour. of Physiol.* 1927. T. 81, p. 469.)
 - Further observations of the depressor substance in liver extract. (*Endocrinology* 1927. T. 11, pp. 338-340.)
- CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose (Masson, 1936, 4^e éd.).
- CAMERON (W.-N.) et TAINTER (M.-L.). — Comparative actions of sympathomimetic compounds : bronchodilator actions in bronchial spasm induced by histamine. (*Journ. of Pharmacol.* T. 57, 1936, pp. 152-169.)
- CARNOT (P.), KOSKOWSKI (W.) et LIBERT (E.). — Action de l'histamine sur les sucs digestifs chez l'homme. (*C. R. Soc. Biol.* 1922. T. 86, pp. 670-673.)
- CARNOT (P.) et LIBERT (E.). — Le test de l'histamine comme mesure de l'activité sécrétoire de l'estomac. (*C. R. Soc. Biol.* 1925. T. 93, p. 242.)

- CASAZZA (A.). — Sulla patogenesi delle emoptisi nella tubercolosi polmonare : contributo allo studio della fragilità vasale nei tubercolotici. (*Lotta contro la tub.* T. 15, 1937, p. 245.)
- CHAIZE (J.). — Système vago-sympathique et tuberculose. (*Arch. Med. Chir. de l'App. Resp.* 11, 1936, p. 392.)
- CHAMBERT et THOMPSON. — (In *J. Physiol. et Path. génér.* 1926, p. 883).
- CHARRUYER (Jacques). — Les produits de désintégration des matières protéiques et leur action pathogène. (*Thèse Paris*, Le François, 1936.)
- CHAUCHARD (A.-B.) et SARADJICHVILI. — Etude quantitative de l'action de l'histamine sur l'excitabilité des fibres inhibitrices cardiaques du nerf vago-sympathique. (*C. R. Soc. Biol.* 1928. T. 99, p. 53.)
- CLARK. — Some active principles of peptones. (*Journ. of Pharmac. and exp. therap.* T. 23, 1922, pp. 45-54.)
- COW (D.). — Some reactions of surviving arteries. (*Journ. of Phys.* 1911. T. 42, pp. 125-143.)
- DALE (H.-H.) and DIXON (W.-E.). — The action of pressor amines produced by putrefaction. (*Journ. of physiol.* 1909. T. 39, pp. 25-44.)
- DALE (H.-H.) and LAIDLAW (P.-P.). — The physiological action of β iminazolyethylamine. (*Journ. of Physiol.* 1910. T. 41, pp. 318-344.)
- Further observations on the action of β iminazolyethylamine. (*Journ. of Physiol.* 1912. T. 43, pp. 182-195.)
- Histamineshock. (*Journ. of Physiol.* 1919. T. 52, pp. 355-390.)
- DALE (H.-H.) and RICHARDS (A.-N.). — The vasodilator action of histamine and of some other substances. (*Journ. of Physiol.* 1918. T. 52, pp. 110-115.)

- DOMENECH (G.) et BOFILL (J.). — (*C. R. Soc. Biol.* 1933, T. 112, p. 329.)
- DOMENECH ALSINA (F.). — Rapport entre les variations de la réserve alcaline et le taux relatif du chlore et du sodium sanguin dans l'obstruction intestinale expérimentale et dans le choc histaminique. (*C. R. Soc. Biol.* 1929, T. 130, p. 1098.)
- DONNÈVE (J.-R.-L.). — Contribution à l'étude du syndrome toxique des brûlures. (*Thèse Paris*, 1937.)
- DRAGSTEDT (D.-A.) et MEAD (F.-B.). — Inactivation of histamine in vivo. (*Proc. Soc. Biol. a. Med.* 1935, vol. 32, p. 1435.)
- DZINICH (A.). — Die Histaminbehandlung allergischer Zustände (Asthme Urticaria). (*Klin. Woch.*, 1935, vol. 14, p. 1612.)
- DZINICH (A.) et PELY (M.). — Udjabb adat a histaminreakeio és az anaphylaxiasshock analogiajahoz. (*Orvosi Hetilap*, Budapest, 1932, vol. 76, p. 1.)
- EDWARDS (D.-J.). — The arterial pressure curve as influenced by the occlusion of certain vascular areas and by histamine. (*Americ Journ. of Physiol.* 1920, T. 52, pp. 284-295.)
- ENGER (R.) und ARNOLD. — Die quantitative Auswertung der 1-2-nitrosonaphtoleraktion für Urinuntersuchungen bei Hypertonikern und Blutdruckgesunden auf tyraminähnliche Stoffe. (*Z. Klin. Med.* T. 132, 1937, pp. 271-282.)
- Das Verhalten der 1-2. Nitrosonaphtolreaktion bei Hypertonikern und Blutdruckgesunden Blutuntersuchunge. (*Zeit. f. Klin. Mediz.* T. 130, 1936, pp. 725-733.)
- Das Verhalten der 1-2 Nitrosonaphtolreaktion bei Hypertonikern. Weitere Blutuntersuchungen unter Anwendung einer neuen Isolierungsmethode. (*Zeit. f. Klin. Mediz.* T. 131, 1937, pp. 759-769.)

- EHRlich (F.) und PISTSCHIMUKA (P.). — Überführung von Aminen in Alkohols durch Hefe- und Schimmelpilze. (*Ber. d. Dtsch. Chem. Ges.* 1912. T. 45, pp. 1006-1012.)
- EPPINGER (J.) et GUTTMANN (J.). — Zur frage der vom Darm ausgehender Intoxicationen. (*Zeitsch. f. Klin. Med.* 1913. Vol. 78, p. 399.)
- EVEN (R.) et GAUTRELET (M.). — Le conditionnement de la cutiréaction à la tuberculine et son intérêt en clinique. (*Presse médicale*, II, 1936, pp. 1970-1971.)
- EWINS (A.-J.) and LAIDLAW (P.-P.). — The fate of parahydroxyphenylethylamine in the organism. (*Jour. of Physiol.* 1910. T. 41, pp. 78-87.)
- FELDBERG (W.) and O'CONNOR (W.-J.). — Liberation of histamine from perfused lung by peptone. (*J. Phys. T.* 90, 1937, pp. 288-295.)
- FELDBERG (W.) and KELLAWAY. — Lib. of h. f. p. l. by snake venoms. (*J. Phys. T.* 90, 1937, pp. 257-279.)
- FELDBERG (W.) and KEOGH. — Lib. of h. f. p. l. by staphylococcae toxine. (*J. Phys. T.* 90, 1937, pp. 280-287.)
- FELDBERG (W.) et SCHILF (E.). — Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. (Berlin, *J. Springer.* 1 vol. 1930.)
- FIESSINGER (N.) et GAJDOS (H.). — Urticaire et histamine. (Vigot frères, Paris 1937, 1 vol.)
- FIESSINGER (N.), GAJDOS et PANAYATOPOULOS. — L'histamine chez les cirrhotiques et dans les maladies hyperergiques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* T. 54, 1938, pp. 500-505.)
- FOGGIE (P.). — The action of adrenaline, acetylcholine and histamine on the lungs of the rat. (*Quart. J. exper. Physiol.* T. 26, 1937, pp. 225-233.)
- FOLIN (O.) and DENIS (W.). — On phosphotungstic-phosphomolybdic compounds as color reagents. (*Jour. of Biol. Chem.* 1912. T. 12, pp. 239-243.)

- FOLIN (O.), CANNON (W.-B.) and DENIS (W.). — A new colorimetric method for the determination of épinephrine. (*Journ. of Biol. chem.* 1913. T. 13, pp. 477-483.)
- FORTUNATO (A.). — La reazione di istamina nell'expettorato. (*Gior. Tisiol.* T. 12, 1934, pp. 141-149 et 173-176.)
- GERNGROSS (O.). — Über Benzoylderivate des Histidins und Histamins. (*Zeitsch f. physiol. Chem.* 1919. T. 108, pp. 50-63.)
- GOEBEL (F.). — L'histamine et le taux de cholestérol dans le sang. (*C. R. Soc. Biol.* 1934, vol. 117, p. 535.)
- GOGNY (Pierre). — Action sur le sang des amines biologiques et d'autres substances azotées produites par fermentation bactérienne. (*Thèse Paris*, Le François, 1936.)
- GUGGENHEIM (M.). — Wirkung des β -imidazolyläthylamins (Imido « Roche ») am menschlichen Uterus. (*Therap. Monatsch.* 1914. T. 28, pp. 174-175.)
- GUGGENHEIM (M.) und LÖFFLER (W.). — Biologischer Nachweis proteinogener Amine in Organextrakten und Körperflüssigkeiten. (*Biochem. Zeitsch.* 1915. T. 72, pp. 303-324.)
- HAASE (H.). — Über das Zusammenwirkung von Adrenalin and Tyramin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe. (*Thèse Munster*, i. w. 1936.)
- HANKE (M.-T.) and KOESSLER (K.-K.). — Studies on proteigenous amines :
8. A method for the quantitative colorimetric estimation of histamine in protein and protein-containing matter. (*Journ. of Biol. Chem.* 1920 T. 43, pp. 543-556.)
 9. Is histamine a normal constituent of the hypophysis cerebri ? (*Journ. of Biol. Chem.* 1920. T. 43, pp. 557-565.)

10. The relation of histamine to peptone shock. (*Journ. of Biol. Chem.* 1920. T. 43, pp. 567-577.)
 12. The production of histamine and other imidazoles from histidine by the action of micro-organisms. (*Journ. of Biol. Chem.* 1921. T. 50, pp. 131-191.)
 14. A microchemical colorimetric method for estimating tyrosine, tyramine and other phenols. (*Journal of Biol. Chem.* 1922. T. 50, pp. 235-270.)
 15. A quantitative method for the separation and estimation of phenols including phenol, o, m, and p-cresols, p-oxyphenylacetic, p-oxyphenylpropionic and p-oxyphenylactic acids, tyrosine and tyramine. (*Journ. of Biol. Chem.* 1922. T. 50, pp. 271-288.)
 17. On the faculty of normal intestinal bacteria to form toxic amines. (*Journ. of Biol. Chem.* 1924. T. 59, p. 835.)
 18. On the production of histamine, tyramine and phenol in common laboratory media by intestinal micro-organisms. (*Journ. of Biol. Chem.* 1924. T. 59, p. 855.)
 20. On the presence of histamine in the mammalian organism. (*Journ. of Biol. Chem.* 1924. T. 59, pp. 879-888.)
- HEINLEIN (H.). — Organveränderungen durch körpereigene kreislaufwirksame Substanzen. (29 *Tag. d. Dtsch. Path. Gesell. Breslau* 29. IX. 1936 et *Zbl. Path.* T. 66, 1937, pp. 93-96.)
- HEINSEN (H.-A.). — Untersuchungen über Die Tyraminbildung im Organismus des Warmblüters. (*Hoppe Seylers. Z. T.* 245, 1936, pp. 1-10.)
- HEINSEN und WOLF. Tyramin als blutdrucksteigernde Substanz beim blassem Hochdruck. (*Klin. Woch.* 1934, II, p. 1688.)

- Tyramin als pressorische Substanz bei Hypertonien. (*Verhandl. d. Deutsch. Gesell. in. Mediz.* 1935, pp. 316-320.)
- HEIRMAN (P.). — Action de la tyrosinase sur l'oxydation et les effets cardiaques de l'adrénaline et de la tyramine. (*C. R. Soc. Biol. T. 124*, 1937, pp. 1250-1251.)
- HESS u. MULLER. — Über Anämien. (*Wien. Klin. Woch.*, 1918, p. 293.)
- Anämien durch enterogene Eiweissabbauprodukte. (*Wien. Klin. Woch. T. 31*, 1918, p. 293.)
- HOLTZ (Peter). — Oxydo-reduktions katalytische Entstehung von Histamin aus Hisfidin. (*N. Schaud. Arch. T. 187*, 1937, pp. 589-593.)
- INCHLEY (O.). — Histamine shock. (*Journ. of Physiol.* 1926. T. 61, p. 282.)
- The action of histamine on the veins. A Method of differential perfusion Nitrites in the prevention of histamine shock. (*Brit. med. Journ.* 1923. T. 1, p. 679.)
- ISRAEL (René). — Etude sur l'hypertension d'origine rénale. (*Thèse Paris* 1938.)
- ITALLIE (L. Van) und STEENHAUER (A.-J.). — Mikrochemische Reaktionen zur Erkennung von β -oxyphenyläthylamin (Tyramin) und Imidazolyläthylamin (Histamin). (*Mikrochemie* 1925. T. 3, pp. 65-67.)
- IYAO. — Beiträge zur Kenntniss der intestinalen Autointoxicationen. (*Bioch. Zeitschr.* 1914. T. 59, p. 436.)
- KAPELLER-ADLER (R.). — Über eine neue Methode zur quantitativen Histidin. (*Bioch. Ztschrift.* 1933. T. 264, p. 131.)
- KELLAWAY (C.-H.) and COWELL (J.-S.). — The antagonism between histamine and adrenaline. (*Journ. of physiol.* 1922. T. 56, p. 20.)

- On the concentration of the blood and the effects of histamine in adrenal insufficiency. (*J. of Phys.* 1923. T. 57, p. 82.)
- KINDBERG (Léon), Mlle DEBAY et CORCOS. — Le réflexe oculo-cardiaque chez les tuberculeux pulmonaires. (*Rev. de la Tub.* V, T. 3 1937, pp. 462-466.)
- KNOOP (F.). — Eine Farbenreaktion des Histidins. (*Beitr. Chem. Phys. u. Path.* 1908. T. 11, p. 356.)
- KOESSLER (K.-K.) et HANKE (M.-T.). — Studies on proteinogenous amines :
 - The synthesis of β -iminazolyethylamines (histamine). (*Journ. of the Amer. Chem. Soc.* 1918. T. 40, pp. 1719-1726.)
 - A microchemical colorimetric method for estimating imidazole derivatives. (*Journ. of Biol. Chem.* 1919. T. 39, pp. 497-519.)
 - Quantitative method for separating histamine from histidine. (*Journ. of Biol. Chem.* 1919. T. 39, pp. 521-538.)
 - The production of histamine from histidine by bacillus coli communis. (*Journ. of Biol. Chem.* 1919. T. 39, pp. 539-584.)
 - The preparation of β -hydroxyphenylethylamine-hydrochloride (tyramin-hydrochloride). (*Journ. of Biol. Chem.*, 1919. T. 39, pp. 585-592.)
 - The excretion of imidazols in the urine under normal and pathological conditions with special consideration of nephritis. (*Journ. of Biol. chem.*, 1924. T. 59, pp. 803-834.)
 - The intestinal absorption and detoxication of histamine in the mammalian organism. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1924. T. 59, pp. 889-903.)
- KÖRNER (H.). — Über den Einfluss der beiden biogenen Amine Tyramin und Histamin auf die Sauerstoffzehrung über lebender Gewebe. (*Th. Münster i. W.* 1936.)

- KUTSCHER (F.). — Die physiologische Wirkung einer Se-
calebase und des Imidazolyläthylamins. (*Zent. f.*
Phys., 1910. T. 24, pp. 163-165.)
- LA BARRE (J.). — A propos des variations de la glycémie
consécutives à l'injection intraveineuse d'hista-
mine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926. T. 94, p. 779.)
- Sur les causes de l'hyperglycémie consécutive à
l'injection intraveineuse d'histamine (*C. R. Soc.*
Biol., 1926. T. 94, p. 1021.)
- Sur les modifications du pH du plasma lors du
choc histaminique et ses rapports avec l'abaisse-
ment de la tension superficielle. (*C. R. Soc. Biol.*,
1926. T. 95, p. 237.)
- Sur les modifications de l'alcalinité sanguine au
cours du choc histaminique. (*C. R. Soc. Biol.* T. 95,
p. 238.)
- A propos des variations de la glycémie lors des
chocs anaphylactiques et histaminiques chez les
cobayes décérébrés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926. T. 95,
p. 855.)
- Variations de la teneur en « sucre protéidique »
du plasma lors des chocs peptonique et histamini-
que du cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927. T. 97, p. 725.)
- LAMBRECHTS (A.) et BARAC (G.). — Etude spectrophoto-
métrique de la diazoreaction du sang. (*C. R. Soc.*
Biol. T. 119, 1935, p. 547.)
- LE BOUC (André). — Contribution à l'étude de l'histamine
dans l'intoxication chronique éthylique. (*Th. Pa-*
ris, 1937.)
- LELU (Mlle P.). — Le métabolisme de l'imidazol. (*Bull.*
Soc. Chim. Biol. T. 17, p. 637, 1935.)
- Valeur de la méthode de Hanke et Koessler pour
l'appréciation de l'imidazolurie. (*Bull. Soc. Chim.*
Biol. T. 18, p. 1636, 1936.)

- Le métabolisme de l'imidazol. II. Imidazolurie comparée chez les diverses espèces animales (carnivores, herbivores, omnivores). (*Bull. Soc. Chim. Biol.* T. 18, p. 1871, 1936.)
- Le métabolisme de l'imidazol IV. Vitesse horaire de l'imidazolurie dans le métabolisme protéique exogène. (*Bull. Soc. Chim. Biol.* T. 19, p. 490, 1937.)
- LESURE (A.). — Polypeptides et acides aminés de l'organisme (Caractérisation et méthodes de dosages). (*Journal de Chim. et de Pharmacie*, 1^{er} et 16 juillet et 1^{er} et 16 août 1937.)
- LESURE (A.) et THOMAS (A.). — Contribution à l'étude des mono-peptides et de leurs dérivés décarboxylés ou désaminés dans l'organisme humain. Phénomènes possibles d'équilibre ou d'antagonisme. (*Bull. Doct. en Pharmac.*, n° 5-6, pp. 157-177, oct. et nov. 1936.)
- LEVAI (M.). — Über den Wirkungsmechanismus der Histaminiontophorese. (*Orvosképzés. 24 Apponyi Sonderh.* 1934, pp. 126-131.)
- LEWIS (T.-H.) et GRANT. — Vascular reaction of the skin to injury. The Liberation of a histamine-like substance in injured skin the underlying cause of factions urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. (*Hearth. T.* 11, 1924, pp. 219, 265.)
- LICHTWITZ. — Klinische Chemie. (*Julius Springer Berlin*, 1930, 1 vol.)
- LIM, IVY et MAC CARTHY. — (*Quarter J. of Exp. Phys.*, 1925. T. 15, pp. 13-53.)
- LOEPER (M.). — De l'observation minutieuse à la spécificité chimique en séméiologie. (Leçon inaugurale du Cours de Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine, 14 novembre 1935). (*In Progrès Médical*, 11 décembre 1935, n° 50.)

- La spécificité chimique en séméiologie. (*Presse Méd.*, 4 janv. 1936.)
- Thérapeutique des intoxications alimentaires. (*Presse Méd.*, 31 octobre 1936, n° 88.)
- L'aminémie. (*Presse Méd.*, n° 92, 13 nov. 1937.)
- Les hépatites. (Paris. Masson 1937, 1 vol.).
- A propos de l'aminémie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, n° 12, 25 mars 1938.)
- De la séméiologie à la thérapeutique. (Paris. Doin, 1938, 1 vol.).
- LOEPER (M.), PERRAULT, BIOY et VARAY. — Œdèmes et Imidazols. (*Presse Médicale* n° 35, 1^{er} mai 1935.)
- LOEPER, DUCHON, LESURE et THOMAS. — La courbe de production d'imidazols voisins de l'histamine dans quelques cultures microbiennes. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, pp. 1591-1593.)
- LOEPER, LEMAIRE et LESURE. — L'index tyramine dans les hépatites. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 11, 19 mars 1937.)
- LOEPER, LEMAIRE, MAHOUEAU et LESURE. — Hypotension des typhiques et imidazols. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 février 1934.)
- LOEPER et LESURE. — Le taux de certaines phénylamines évalué en tyramine dans le sérum des hypertendus. (*C. R. Soc. Biol.* T. 122, pp. 292-294, 1936.)
- LOEPER, LESURE et MOUGEOT. — Les imidazols de quelques aliments. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935. T. 119, pp. 173-175.)
- LOEPER, LESURE, MOUGEOT et PARROD. — Recherches sur les imidazols. (*Progrès Méd.*, 23 mars 1935.)
- LOEPER, LESURE et THOMAS. — Contribution à l'étude du dosage des imidazols dans les urines, les selles et les sérums. (*Bull. Soc. Chimie Biologique*, 16 novembre 1934, p. 1385.)

- LOEPER, MAHOUEAU et LESURE. — Crises vasculaires et fièvre typhoïde. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 26 janvier 1934.)
- LOEPER, MAHOUEAU, LESURE et GIRAUX. — Imidazolurie après administration d'extraits de foie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 18 mai 1934.)
- LOEPER et MOUGEOT. — L'action hydropigène de quelques imidazols. (*C. R. Soc. Biol. T. 118*, pp. 510-511, 1935.)
- LOEPER, MOUGEOT et AUBERTOT. — Sur l'action vasculaire de quelques imidazols. (*C. R. Soc. de Biol. T. 116*, 1934, p. 33.)
- LOEPER, MOUGEOT et PARROD. — L'action toxique de quelques imidazols. (*C. R. Soc. de Biol. T. 118*, pp. 405-406, 1935.)
- L'action de quelques imidazols sur la musculature gastrique. (*C. R. Soc. Biol. T. 118*, 1935, pp. 619-620.)
- LOEPER et PERRAULT. — Traitement des intoxications alimentaires. (Paris, Baillière, 1937.)
- LOEPER, PERRAULT et BIOY. — La crise d'imidazols à la période critique de certaines maladies. (*Presse Méd.* n° 98, 8 déc. 1934.)
- LOEPER, PERRAULT et LESURE. — Syndromes histaminiques d'origine intestinale. (*Bull. Acad. Méd.*, 27 nov. 1934, T. 112, n° 38.)
- LOEPER, PERRAULT et LESURE. — Rétention des imidazols chez les cardio-rénaux. (*C. R. Soc. Biol. T. 117*, p. 433, 1934.)
- LOEPER, PERRAULT et ROY. — L'intradermoréaction à l'histamine. (*C. R. Soc. de Biol. T. 121*, 1936, pp. 1621, 1623.)
- LOEPER, Mlle RIOM, MM. ROY et PERREAU. — Le déclenchement de certaines intoxications alimentaires. (*Bull. Méd.*, 115, 1936, p. 258.)

- LOEPER, ROY et PERREAU. — L'œdème des hépatites ictériques graves. (*Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*. T. 52, p. 1173, 1936.)
- LOEPER et SIGUIER. — Les œdèmes des hépatiques. (*Paris Médical*, 14 nov. 1936.)
- MAC GREGOR (R.-G.) and PEAT. — The histamino-histaminase system in the isolated perfused kidney-lung preparation. (*J. of Phys.*, 1933. T. 77, p. 310.)
- MAC GREGOR and THORPE. — L'extraction de l'histamine par électro dialyse. (*Biochem. J.* 1933. T. 27, p. 1394.)
- MANFREDINI (A.). — La prova di Danielopolu nella tubercolosi polmonare. (*Scuola de Perfez. n. Malatt. d. App. Resp.* Padova, 1937.)
- MARÇAIS. — Le syndrome vagomimétique dans les intoxications alimentaires et son traitement. (*Th. Paris*, 1937.)
- MARCOU (I.) et ATANASIU-VERGU. — L'histamine dans le sang des parturientes. (*Bull. Acad. de Méd. de Roumanie*. T. 2, 1937, pp. 359-365.)
- MARCOU et GINGOLD. — Sur la répartition de l'histamine dans le sang chez l'homme. (*Bull. de l'Acad. de Méd. de Roumanie*. T. 2, 1937, pp. 347-352.)
- MARCOU, PARHON et COMSA. — La teneur en histamine du sang normal et pathologique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, Bucarest, 1936, n° 9, p. 246.)
- MAUTNER (H.) und PICK (E.-P.). — Über die durch Schockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen. (*Münch. Med. Wochenschr.*, 1915, pp. 1141-1143.)
- MAUTNER (H.) und PICK (E.-P.). — Das Verhalten der überlebenden Leber. (*Biochem. Zeitschr.*, 1921. T. 127, pp. 72-93.)
- MEAKINS and HARRINGTON. — The relation of histamine to intestinal intoxication. The présence of histamine in the humain intestin. (*Journ. of Pharmacol. and exp. ther.* T. 18, 1921, pp. 455-465.)

- The absorption of histamine from the intestine. (*Journ. of pharmacol. a. exp. th.* T. 20, 1922, pp. 45-64.)
- MELLANBY and TWORT. — On the présence of β -imidazol-éthylamine in the intestinal wall ; with a method of isolating a bacillus from the alimentary canal which converts histidine into this substance. (*Journ. of Physiol.*, 1912. T. 45, pp. 53-60.)
- MOLINARI-TOSATTI. — (*Arch. di Sc. Biol.*, 1928. T. 13, pp. 97, 108.)
- MÜLLER (E.-A.). — Das Herz-Lungen-Präparat als Test für die Auswertung herzwirksamer Stoffe und die Herzwirkung der Tyramins. (*Naunyn Schmiedebergs Arch.*, 1937. T. 185, pp. 492, 511.)
- MULLER (P.). — Technique pour la détermination de la tyramine dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum sanguin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936. T. 123, pp. 128-130.)
- OSTEN (Walter von). — Über den Einfluss von Tyramin und Histamin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe. (*Thèse Münster i. W.*, 1935.)
- PANAYATOPOULOS (E.-S.). — Recherches sur le taux en acides aminés dans le sang du lapin au cours de l'infection tuberculeuse du type Yersin. (*C. R. Soc. Biol.* T. 120, 1935, pp. 664-665.)
- L'index tyrosine des polypeptides sériques chez le lapin au cours de l'infection tuberculeuse du type Yersin. (*C. R. Soc. Biol.* T. 120, pp. 695-696.)
- PARHON (C.C.Ir.) et GINGOLD. — La teneur du sang veineux en histamine, avec et sans restriction circulatoire. (*Bull. Ac. Méd. de Roumanie.* T. 2, 1937, pp. 371, 375.)
- PAUL (J.-R.). — The relations of histamine to leucocytosis. (*Bull. of Johns Hopkins hosp.*, 1921. T. 32, pp. 20-21.)

- PHILPOT (Flora Jane). — The oxydation of tyramine in the liver. (*Biochem. Journ.*, 1937. T. 31, pp. 856-861.)
- PICK (E.-P.) u. WASICKY (R.). — Zur pharmakologischen Analyse des Emetins. (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1916. T. 80, pp. 147-160.)
- POCOULÉ (Albert). — Recherches sur l'histaminémie normale et pathologique. Etude d'une technique biologique de détermination. (*Th. Paris* 1937.)
- PYMAN (F.-L.). — A new synthesis of 4 (or 5)- β -aminoethylglyoxaline one of the active principles of ergot. (*Jour. of the chem. Soc. London*, 1911. T. 99, pp. 668-682.)
- RIESSER (Otto). — Histaminstudien. (*Naun. Schmied. Arch.* T. 187, 1937, pp. 1, 22.)
- ROBBERS. — Tyramin als Hauptfaktor beim blassen Hochdruck ? (*Klin. Woch.*, 1936, I, p. 349.)
- ROSENTHAL (G.). — Le système sympathique et la tuberculose pulmonaire. (*Arch. Med. chir. App. Resp.* T. 12, 1937, pp. 215-253.)
- SASAKI (T.). — Über den Abbau einiger Polypeptide durch Bakterien. Untersuchung mit *Bact. coli commune*. (*Biochem. Zeitsch.*, 1912. T. 47, pp. 462-471.)
- SCHENK (P.). — Über die Wirkung des β -imidazolyläthylamins (Histamins) auf den menschlichen Organismus. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1921. T. 89, pp. 332-339.)
- Über die Wirkungsweise des β -imidazoläthylamins (histamins) 2 mitteil. (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1922. T. 92, pp. 34-51.)
- SCHWARTZ (A.) et RIEGERT (A.). — Un procédé simple d'isolement quantitatif de l'histamine et de la tyramine dans le sérum (et le plasma) sanguin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936. T. 123, pp. 219-223.)

- Le dosage de traces d'histamine dans le sang par le procédé de la permutite simplification de la technique primitive. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936. T. 123, pp. 801-804.)
- SCHWARTZ (A.). — Sur la formation d'une substance à caractère histaminique dans le sang défibriné et coagulé du lapin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, pp. 1181-1184. T. 123.)
- SCHULER, BERNHARDT u. REINDEL. — Die Tyraminbildung aus Tyrosin mit überlebenden Gewebesschnitten und deren Beziehung zur Adrenalinsynthese. II. Mitteilung über die Adrenalinsynthese im Reagenglass unter physiologischen Bedingungen. (*Hoppe Seyler's Zeit. f. phys. Chemic.*, 1936. T. 244, pp. 90-102.)
- SIBUL (I.). — Über das Verhalten von Histamin in der Lunge. (*Pfl. Arch.* T. 235, 1935, pp. 742-755.)
- SIGG (K.). — Wirkung von Histamin im Vergleich mit andern Aminen und Ammoniak auf Frosch und Froschherz. (*Naunyn Schmiedebergs Arch.*, 1937. T. 185, pp. 644-654.)
- SPIRA (Raphaël). — L'intradermoréaction à l'histamine chez les hépatiques et les ictériques. (*Th. Paris* 1938.)
- SZCZYGIELSKY. — Die adrenalinabsonderende Wirkung des Histamins. (*Arch. Exp. Path. u. Pharm.*, 1932, T. 166, p. 319.)
- THORPE (W.-V.). — Presence of histamine in tissue extracts. (*Chem. and Ind.*, 1927. T. 46, p. 1048.)
- Vasodilator constituents of tissue extracts. Isolation of histamine from muscle. (*Biochem. Journ.* 1928. T. 22, p. 94.)
- TRENDELENBURG (P.). — Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1912. T. 69, pp. 79-107.)

- VARAY (André). — Etude pathogénique des œdèmes des hépatiques. (*Th. Paris, Jouve* 1937.)
- VILLARET (M.) et EVEN (R.). — L'acétylcholine et les sueurs des tuberculeux. (*La Presse Méd.*, 1928, p. 1561.)
- VILLARET, PASTEUR VALLERY-RADOT, JUSTIN BESANÇON et F. CLAUDE. — Crises asthmatiformes expérimentales provoquées par l'administration de vagomimétiques après irritation pulmonaire. (*C. R. Soc. Biol. T. 123*, 1937, pp. 1308-1311.)
- WINDAUS (A.) und VOGT (W.). — Synthese des imidazolyläthylamins. (*Ber. d. Dtsch. Chem. Ges.*, 1907. T. 40, pp. 3691-3695.)
- WOLF u. HEINSEN. — Tyramin und Nierendurchblutung. (*Arch. f. exp. Pathol. und Pharm.*, 1936. T. 179, pp. 15-23.)
- WOLF u. LUDOLPH. — Zur Frage der blutdrucksteigernden Wirkung des Tyramins. (*Naunyn Schmiedebergs Arch.* T. 186, 1937, pp. 89-95.)
- YANANA. — Über das Histidin des Harns der Lungentuberkulösen II. Belastungsprobe. (*Kekkaku Zasshi.* T. 16, 1938, p. 21.)
- ZUNZ. — Sur la présence d'histamine dans les muscles atteints de gangrène gazeuse. (*C. R. Soc. Biol.*, 1920, T. 82, pp. 1078-1079.)
- Tension superficielle et coagulation du plasma lors du choc histaminique du chien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926. T. 95, p. 722.)
- Éléments de Pharmacodynamie spéciale. (Paris, Masson, 1932, 2 vol.)
- ZWILING. — Contribution à la question de l'histaminémie. (*Th. Strasbourg*, 1937.)

TABLE DES MATIERES

Introduction.	15
L'Histamine.	17
— Propriétés physiques et chimiques.	17
— Propriétés pharmacodynamiques. Effets biologiques.	19
— Action générale.	19
— Action locale.	26
— Pouvoir hydropigène.	27
— Origine. — Répartition.	29
— Elimination.	34
— Recherche et dosage de l'histamine.	39
— Méthode pondérale.	39
— Réactions colorimétriques.	40
— Méthodes physiologiques.	44
La tyramine.	47
— Propriétés physiques et chimiques.	47
— Propriétés pharmacodynamiques. Effets biologiques.	49
— Origine. — Répartition.	56
— Elimination.	59
— Recherche et dosage de la tyramine.	61
— Méthodes pondérales.	61
— Méthodes colorimétriques.	62
— Méthodes physiologiques.	65

Etude clinique.	67
— Histaminémie normale et pathologique.	69
— Tyraminémie normale et pathologique.	73
— Choix d'une technique de dosage.	76
— Recherches préliminaires.	83
Observations cliniques.	89
— Tuberculoses ulcéro-caséuses sévères.	89
— Tuberculoses hémoptoïques.	100
— Tuberculoses avec réaction séreuse.	103
— Tuberculoses allergiques ou à manifestations cutanées.	107
— Suppurations broncho-pulmonaires.	110
— Néoplasies.	125
— Asthme.	129
Conclusions.	135
Bibliographie.	137



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



